

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ  
ANABİLİM DALI

**BCG TEDAVİSİ VERİLEN MESANE T1 YÜKSEK  
DERECELİ ÜROTELYAL KARSİNOMLU  
HASTALARDA NESTİN EKSPRESYONUNUN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**Dr. VOLKAN ŞEN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2014**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÜROLOJİ  
ANABİLİM DALI

**BCG TEDAVİSİ VERİLEN MESANE T1 YÜKSEK  
DERECELİ ÜROTELYAL KARSİNOMLU  
HASTALARDA NESTİN EKSPRESYONUNUN  
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. VOLKAN ŞEN**

**Tez Sorumlusu: Prof. Dr. UĞUR MÜNGAN**

**İZMİR - 2014**

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından 2011180 sayı ile desteklenmiştir.

## **TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Murat Sade, Prof. Dr. Adil Esen, Prof. Dr. İlhan Çelebi, Prof. Dr. Uğur Mungan, Prof. Dr. Güven Aslan, Prof. Dr. Aykut Kefi, Doç. Dr. Ömer Demir ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ozan Bozkurt'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada büyük desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan hocalarım başta tez sorumlum Prof. Dr. Uğur Mungan olmak üzere; Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu, Prof. Dr. Burçin Tuna, Prof. Dr. Hülya Ellidokuz, Doç. Dr. Ömer Demir ve Öğr. Gör. Uzm. Dr. Ozan Bozkurt' a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yaptığım işten büyük keyif almamı sağlayan ve eğitimim boyunca uyum içinde çalıştığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Asif Cahangirov, Uzm. Dr. Hatice Arıkan, Uzm. Dr. Bilgin Öztürk, Uzm. Dr. Elnur Mammadov, Uzm. Dr. Önder Çınar, Uzm. Dr. Onur Kizer, Dr. Serdar Çelik, Dr. Heslen Zalov, Dr. Sedat Karakoç, Dr. Özgür Gürboğa, Dr. Kaan Çömez, Dr. Serkan Naghiyev, Dr. Ahmet Tanyeri ve Dr. Hilmi Sarı' ya teşekkür ediyorum. 5 yıllık asistanlık hayatı boyunca omuz omuza beraber çalıştığım, iyi ve zor günlerimi her zaman paylaştığım dönem arkadaşlarım Dr. Sedat Eğriboyun ve Dr. Şakir Ongün'e ayrıca teşekkür ederim. Ayrıca klinik, poliklinik ve ameliyathane hemşireleri ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem Semiha Şen, babam Nevzat Şen ve ablam Nilay Demirtaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve zor zamanlarımda varlığıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Pınar Şen'e en büyük teşekkürler...

**Dr. Volkan Şen**

## İÇİNDEKİLER

1. Grafik, Tablo, Resim ve Şekil listesi .....	
2. Kısaltmalar .....	
3. Özet .....	
4. Özet (İngilizce).....	
5. Giriş ve Amaç.....	
6. Genel Bilgiler .....	
7. Gereç ve Yöntemler .....	
8. Bulgular.....	
9. Tartışma, Sonuç ve Öneriler .....	
10. Kaynaklar .....	

## 1.GRAFİK, TABLO, RESİM

**Tablo 1.** Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.

**Tablo 2.** Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

**Tablo 3.** TNM sınıflaması

**Tablo 4.** Nüks ve progresyon skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

**Tablo 5.** Toplam skora göre rekürrens ve progresyon olasılığı

**Tablo 6.** Kasa İnvaze olmayan mesane tümörlerinde risk grupları (EAU 2002)

**Tablo 7.** EAU risk gruplarındaki risk ve progresyon oranları

**Tablo 8.** EAU 2013 başarısız BCG tedavisi kategorileri

**Tablo 9.** Çalışmaya dahil olma kriterleri

**Tablo 10.** Çalışmadan dışlama kriterleri

**Tablo 11.** Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri

**Tablo 12.** Klinik parametrelerin ve nestin ekspresyonunun nüksle olan ilişkisi

**Tablo 13.** Klinik parametrelerin ve nestin ekspresyonunun ilerleme ile olan ilişkisi

**Resim 1:** Nestin ekspresyonu skor 3; %50'den fazla boyanma (nestin +)

**Şekil 1:** Yüzeyel mesane tümörlerinde risk gruplarına göre tedavi seçenekleri

### **3.KISALTMALAR**

KİS: karsinoma insitu

KİOMK: Kasa invaziv olmayan mesane kanseri

TUR-Mt: Transüretal mesane tümörü rezeksiyon

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği

DNA: Deoksiribonükleik asit

İSUP: Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

SHK: Skuamöz hücreli karsinom

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflaması

BTA: Bladder tumor antigen

FISH: Floresan in situ hibridizasyon

SOX-2: siklooksijenaz 2

Re-TUR: Yinelenen transüretal rezeksiyon

EGFR: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

FGFR3:Fibroblast büyüme faktörü reseptörü-3

EAU: Avrupa Üroloji Birliği

#### **4. ÖZET**

### **BCG TEDAVİSİ VERİLEN MESANE T1 YÜKSEK DERECELİ ÜROTELYAL KARSİNOMLU HASTALARDA NESTİN EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Volkan Şen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Üroloji Ana Bilim Dalı  
[volkan.sen@deu.edu.tr](mailto:volkan.sen@deu.edu.tr)

#### **AMAÇ**

Nestin santral sinir sistemi gelişiminde rolü olan kök hücrelerde bulunan; çeşitli kanser tiplerinde kötü prognozla ilişkisi olduğu öne sürülen ve tümör anjiogenezinde rol alan klas 6 intermediate proteindir. Çalışmamızda pT1 yüksek dereceli mesane tümörü olan ve BCG tedavisi uygulanmış hastalarda immunohistokimyasal yöntemle nestin ekspresyonunun BCG yanıtını öngörmedeki etkisini ve klinikopatolojik prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

#### **YÖNTEM**

Kliniğimizde 1990 – 2009 yılları arasında mesane tümörü nedeniyle izlenen 1780 hasta geriye dönük olarak tarandı. pT1 yüksek dereceli ürotelyal karsinom tanısı ile intrakaviter BCG tedavisi uygulanmış 63 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ait parafin bloklardan elde edilen kesitler patoloji arşivinden çıkarılarak 2004 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre yeniden derecelendirildi ve immunohistokimyasal yöntemle nestin ekspresyonu değerlendirildi. Boyama sonuçları görüntü analizi programı ile değerlendirildi ve nestin ekspresyonu yarı kantitatif olarak skorlandı. Buna göre; 0: boyanma yok, 1: %0-10 boyanma, 2: %10-50 boyanma, 3: %50'den fazla boyanma (Resim 1) olarak boyama paternlerine ayrıldı. Yüzdeler en az yüzde 10 büyük büyütme alanında ortalama değer hesaplanarak belirlendi. Çalışmamızda boyanma paternlerinden 3 numaralı patern nestin (+); 0,1 ve 2 numaralı paternler nestin (-) olarak değerlendirildi. Bu iki grup nüks ve ilerleme açısından karşılaştırıldı.

#### **BULGULAR**

Çalışmaya alınan 63 hastanın 52'si (%82,5) erkek, 11'i (%17,5) kadındı. Hastaların yaşı 46 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $67 \pm 9,47$  idi. Median takip süresi 25 (3–191) aydı. Takip sırasında 29 (%46) hastada nüks, 8 (%12,6) hastada ilerleme saptanırken, 2 (%3,1) hasta hastalığa bağlı nedenlerle öldü. Nüks ve ilerlemeye kadar geçen median süre sırasıyla 7

(2–41) ay ve 4 (3–33) ay olarak tespit edildi. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri tablo 1’de verilmektedir. Dokuların nestin ile boyanma özelliklerine bakıldığında 33 (%52,4) hasta nestin (+), 30 (%47,6) hasta ise nestin (-) olarak değerlendirildi. Takipte nüks saptanan ve saptanmayan hastalar arasında eşlik eden karsinoma in situ varlığı, tümör sayısı, tümör boyutu, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerde anlamlı bir fark yokken nestin (+) hastalarda nüks oranlarının nestin (-) hastalara oranla anlamlı ölçüde fazla olduğunu saptadık ( $p=0,014$ ) (tablo 11). progresyon açısından bakıldığında nestin (+) ve nestin (-) hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.710$ ) (tablo 12).

## **SONUÇ**

Nüksü öngörmeye etkinliği olduğu görünen nestin ekspresyonu ürotelyal karsinom tümörögenезisinin erken döneminde potansiyel bir role sahip gibi görünmektedir. Diğer taraftan nestin ekspresyonu tümörögenезin ileri evresi olan progresyonu öngörmeye katkı sağlamıyor gibi görünmektedir. Bu grup hastalarda gelişen progresyon anjiogenez ilintili nestin dışındaki diğer faktörlere bağlı olabilir. Sonuç olarak nestin ekspresyonu gösteren mesane tümörlü hastaların radikal tedavilere daha erken yönlendirilebileceğini, daha yakın takip edilebileceğini ve gereksiz BCG tedavisi döngülerinden kurtarılabilceğini düşünmekteyiz. Ancak daha çok sayıda hastanın katılarak yapılacağı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** nestin, yüzeysel mesane kanseri, BCG yanıtı, nüks, ilerleme



## **5.ABSTRACT**

### **PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NESTIN EXPRESSION IN PT1 HIGH-GRADE BLADDER UROTHELIAL CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH BCG**

#### **INTRODUCTION :**

Nestin is a class VI intermediate filament protein expressed in stem/progenitor cells during the development of the central nervous system. Nestin is detected in various types of tumors and is involved in malignant processes. We wanted to show the effect of immunohistochemically nestin expression for predicting Bacille Calmette Guarin (BCG) response in T1 high grade bladder cancers.

#### **MATERIAL AND METHODS**

We retrospectively reviewed 1780 bladder cancer patients who followed up between the years of 1990-2009 in our clinic. We chose the 63 T1 high grade bladder cancer patients treated with BCG. Sections from the paraffin blocks of the most representative tumor tissues were taken and re-graded with 2004 classification of World Health Organization. Staining results were evaluated by image analysis program. The expression was scored semiquantitatively as 0: no cells stained, 1: between 0 and 10% stained positive, 2: between 10 and 50% stained positive, 3: if more than 50% stained positive. In our study the staining pattern of 3 was evaluated as nestin positive; the staining pattern of 0,1 and 2 were evaluated as nestin negative. These two groups were compared in terms of recurrence and progression.

#### **RESULTS:**

Among the 63 patients were 52 (82.5%) men and 11 women (17.5%). The overall median duration of follow-up was 25 (3-191) months. The median follow up time for recurrence and progression was 7 (2-41) and 4 (3-33) months. 29 (%46) patients had recurrence and 8 (%12,6) patients had progression. Table 1 shows demographic data of patients and tumor characteristics. Nestin was stained as nestin positive in 33 (%52,4) patients and 30 patients were evaluated as nestin negative. When we compared recurrence (+) and recurrence (-) patients, there were no statistical differences with concomitant carcinoma in situ (CIS), tumor size, number of tumors, gender and age of patients. Nestin positive patients showed more recurrence ( $p=0,014$ ) (table 2). We found that nestin expression has no role in predicting progression ( $p=0.710$ ) (table 3).

## **CONCLUSION**

Nestin expression, which seems effective in predicting recurrence, appear to have a potential role in the early stages of urothelial carcinoma tumorigenesis. On the other hand, nestin expression does not seem to predict progression which is the late stage of tumorigenesis. Development of progression in these patients may be associated with angiogenesis related factors other than nestin. In conclusion, we suggest that patients with high grade bladder cancer and positive nestin expression may need close follow-up, might be offered radical treatments earlier and rescued from unnecessary BCG treatment cycles. However, further comprehensive studies including larger patient cohorts are needed.

## **5. GİRİŞ VE AMAC**

Mesane kanseri üriner sistemi en sık etkileyen kanserlerden biridir ve erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra sıklığına göre dördüncü (%6,6), kadınlarda dokuzuncu (%2) sırada görülür (1).

Mesane kanserinin %90' ından fazlası ürotelyal karsinom olup, ilk tanı anında hastaların %70-80' i kasa invaziv olmayan kanserlerdir. Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin yaklaşık %70'i Ta, % 20' si T1 tümör ve %10' u karsinoma in situ'dur (KİS) (2).

Kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) olarak sınıflandırılmış hasta grubuna (Ta, T1, KİS) klinik olarak çok çeşitli davranış şekilleri gösteren geniş bir tümör grubu dahil edilmiştir. Ta lezyonlar nüks edebilir ancak kasa invazyon nadirdir. T1 tümörler genelde yüksek dereceli tümörlerdir. Transüretral mesane tümörü rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan ve intravezikal tedavi verilmeyen yüksek dereceli T1 lezyonların %80' inde nüks ve %50' sinde ilerleme saptanmaktadır (3). Bu hastalar bir taraftan invaziv olmayan yöntemlerle tedavi edilebilirken bir taraftan da sistektomi gibi agresif tedavilere gereksinim olabilir. Adjuvan intravezikal bacillus Calmette-Guarin (BCG) tedavisi sadece TUR-MT' ye göre nüksü %30 azaltır ve ilerlemeyi geciktirir (4). Yakın takip ve yoğun intravezikal tedaviye rağmen uzun dönemde bu hastaların %53' ü kas invaziv hale gelmekte ve 1/3' ü hastalık nedeni ile ölmektedir (5).

KİOMK yönetiminin amacı, nüks ve ilerlemeyi kontrol etmek ve invaziv mesane tümörlerini olası en erken evrede tanımlamaktır. 2006 yılında hastaların kısa dönem ve uzun dönem nüks ve ilerleme risklerinin değerlendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği (EORTC) ürologların her hasta için bireysel riskleri kolayca hesaplamasını sağlayacak parametreleri belirlemiştir (6). Kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüksleri, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir (6).

Ancak hastalığın heterojen yapısı klinik ve patolojik prognostik parametrelerin görevini sınırlı kılmaktadır. Bu nedenle mesane kanserinin prognozunu belirlemede, moleküler belirteçlere gereksinim duyulmaktadır (7-9).

## **6. GENEL BİLGİLER**

### **Epidemiyoloji, Etyoloji, Risk faktörleri**

Mesane kanseri her yıl tahmini 350.000 yeni olgu ve her yıl görülen yaklaşık 150.000 ölümlle, dünyada dokuzuncu en sık tanı konulan kanserdir (10). En yüksek insidans gelişmiş ülkelerde görülmekle birlikte, insidansı coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermektedir (10). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 2009 yılında, 70.000' den fazla yeni olgu ve bildirilen 14.000' den fazla ölümlle, beşinci en sık tanı konulan malignitedir (1).

Erkeklerde prostat, akciğer, kolorektal kanserlerden sonra sıklığına göre dördüncü (%6,6), kadınlarda dokuzuncu (%2) en sık görülen kanserdir (1).

Herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak genellikle orta yaşlı ve yaşlı insanların hastalığıdır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %90' ı 60 yaş ve üstündedir, 35 yaş altında nadir görülür. ABD' de ortalama tanı koyulma yaşı 72' dir (11).

### **Sigara**

Sigara içme mesane kanseri için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Sigara günümüzde mesane kanserlerinin %30 -50' sinden sorumludur ve mesane kanseri riskini ortalama 2-4 kat artırır. Sigara içicilik süresi ve mesane kanseri riski arasında doğrudan bir ilişki vardır. Risk yirmi yıl sonunda yaklaşık 2 kat, 40 yıl sonunda ise 5 kat artar (12).

Sigarayı bıraktıktan sonra göreceli kanser riski zamanla azalır. Başlangıçta ani ve hızlı bir düşüş olur; 1-4 yıl sonra risk %30 azalır. Ancak risk hiçbir zaman hiç sigara içmeyenler düzeyine inmez. Sigarayı bıraktıktan 25 yıl sonra bile risk içmeyenlere göre hala yüksektir (13).

Sigara içinde bulunan mesane tümörü oluşumundan sorumlu karsinojenler tam olarak aydınlatılamamakla birlikte polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler (arilaminler) N-nitrozo bileşkerler ve ansature aldehytler, sigarada bulunan potansiyel karsinojenler olarak kabul görür (14,15). Sigara içen ile içmeyen mesane kanserli hastalar değerlendirildiğinde p53 gen mutasyonlarının yer ve tipleri arasında fark gözlenmezken, mutasyon oluşumunun sigara içenlerde daha sık olduğu görülmüştür (16).

### **Mesleki ve Çevresel Karsinojenler**

Mesleki maruziyetlerin bütün mesane kanserlerin %20' sinin etyolojisinde rol oynadığı tahmin edilmektedir (17). Alüminyum, boya, petrol, lastik ve tekstil endüstrilerine kullanılmakta olan amino kökenli aromatik hidrokarbon, beta-naftilamin, 2- naftilamin, benzidin,

ksenilamin, 4-nitro-difenil, 4-aminobifenil, ve 2-asetil aminofluoran insanlar için kanserojen özellik taşımaktadır (17).

### **Şistozomiazis**

Kronik şistozomiazis mesanede patolojik olarak hiperplazi, metaplazi ve displaziye yol açmaktayken klinik olarak skuamoz hücreli mesane kanseri gelişiminde rol oynayabilmektedir (18). Şistozomiazisin endemik olduğu bölgelerde mesane kanseri en sık görülen solid kanserdir (18). Şistozomiazisin neden olduğu mesane kanserleri sıklıkla p53 ve siklin-bağımlı kinaz inhibitör -2 tümör baskılayıcı gen mutasyonlarıyla ilişkilidir (19).

### **Radyoterapi**

Radyoterapi mesane kanseri gelişimi açısından bir risk faktörüdür. Over kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda cerrahi tedavi uygulananlara göre mesane kanseri riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (20). Prostat kanseri sonrası radyoterapi alan hastalarda uzun dönemde mesane kanseri gelişme riskinin cerrahi tedaviyle kıyaslandığında %50 daha fazla olduğu bildirilmiştir (21).

### **Siklofosamid**

Alkileyici bir ajan olan siklofosamid malign ve malign olmayan hastalıklarda kullanılmış ve hayvanlarda mesane tümörü oluşumuna neden olmuştur. İnsan mesane tümörleri ile de ilişkisi tespit edilmiştir (22). Siklofosamidin üriner metaboliti olan akrolein karsinojen bir ajandır. Siklofosfamide bağlı gelişen mesane tümörleri daha ilk tanı konulduğunda çoğunlukla kasa invaziv kanserlerdir. Latent süre 6–13 yıldır. Deneysel hayvan çalışmaları 2-mercaptoethanesulfonic (Mesna) kullanımının mesane tümörü gelişime riskini azaltabildiğini göstermiştir (23).

### **Arsenik**

Arsenik ve mesane kanseri ilişkisini destekleyen birçok epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur (24,25). Arseniğin mesane kanseri oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, kromozomal değişiklikler ve deoksiribonükleik asit (DNA) tamir mekanizmalarındaki aksamadan şüphelenmiştir. Maruz kalınan arsenik dozu ile kromozom değişikliği sayısı, kanser derecesi ve evresi arasında doğrudan ilişki saptanmıştır (26).

### **Mesane kanserinde patoloji**

Mesane kanserlerinin yaklaşık %90'ı ürotelyal epitel kaynaklıdır. Geriye kalan kısmı non-ürotelyal (%5–10) kanserlerdir (27). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiş mesane kanseri sınıflanması Tablo 1'de gösterilmiştir (27). Günümüzde mesanenin ürotelyal neoplazileri için Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği (İSUP) tarafından önerilen (28) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından revize edilerek (29) ve kabul görmüş (27) sınıflanma sistemi yaygınlık kazanmaktadır (Tablo 2).

**Tablo 1.** Mesane tümörlerinde Dünya Sağlık Örgütü 2004 sınıflama sistemi.

<b>Ürotelyal Tümörler</b>	<b>Glandüler Neoplaziler</b>
İnfiltratif ürotelyal karsinom	Adenokarsinom
Skvamöz differansiyasyonlu	Enterik
Glandüler differansiyasyonlu	Müsinöz
Trofoblastik differansiyasyonlu	Taşlı yüzük hücreli
‘‘Nested’’	Berrak hücreli
Mikrokistik	Villöz adenom
Mikropapiller	<b>Nöroendokrin Tümörler</b>
Lenfoepitelyoma benzeri	Küçük hücreli karsinom
Lenfoma benzeri	Karsinoid
Plazmositoid	Paraganglioma
Sarkomatoid	<b>Melanositik Tümörler</b>
Dev hücreli	Malign Melanom
Andifferansiye	Nevüs
Non-invaziv ürotelyal karsinom	<b>Mezenkimal Tümörler</b>
Ürotelyal karsinoma in-situ	Rabdomyosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, yüksek derece	Leiomyosarkom
Non-invaziv papiller ürotelyal karsinom, düşük derece	<b>Anjiosarkom</b>
Non-invaziv papiller ürotelyal neoplazi, düşük malignite potansiyelli	Osteosarkom
Ürotelyal papillom	Malign fibröz histiositom
Inverted ürotelyal papillom	Leiomyom
<b>Skvamöz Neoplaziler</b>	Hemanjiom
Skvamöz hücreli karsinom	Diğerleri
Verrüköz karsinom	<b>Hematopoetik ve Lenfoid Tümörler</b>
Skvamöz hücreli papillom	Lenfoma
	Plazmositom
	<b>Değişik tümörler</b>
	Skene, Cowper ve Littre bezleri karsinomu
	Metastatik tümörler ve diğer organlardan tümör yayılımları

**Tablo 2.** Mesanenin ürotelyal neoplazilerinde WHO/ISUP 1998 (WHO 2004) sınıflaması

<b>Normal</b>
<b>Hiperplazi</b>
Düz ("flat")
Papiller
<b>Atipili düz lezyonlar</b>
Reaktif (enflamatuvar atipi)
Anlamı bilinmeyen atipi
Displazi (Düşük dereceli intraepitelyal neoplazi)
Karsinoma in situ (Yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi)
<b>Papiller neoplaziler</b>
Papillom
İnverted papillom
Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi
Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinom
Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinom
<b>İnvaziv neoplaziler</b>
Lamina propria invazyonu
Muskularis propria invazyonu

**Papillom** tamamen normal kalınlık ve sitolojik özelliklere sahip ekzofitik bir lezyondur. Sıklığı %1'dir. Olguların daha genç olması, ürotelyumun tamamen normal görünümde oluşu ve ilerleme riskinin olmaması nedeniyle benign kabul edilmektedir (30). Mayo kliniğinde yapılan bir çalışmada 70 yıllık bir dönemde sadece 52 olgu saptanmıştır. Bu olgulardan



4'ünde nüks, 1'inde düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi geliştiği bildirilmiştir (31).

**İnverted ürotelyal papillom**'lar tamamen eksize edildikleri takdirde nüks riski çok düşük olan benign tümörlerdir (30). Unutulmaması gereken ekzofitik ürotelyal papillom veya ürotelyal karsinomlar ile birlikte olabileceği veya sonradan ürotelyal karsinomun ortaya çıkabileceğidir (32).

**Düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi** de papillom gibi seyrek görülür. Rekürrens ve ilerleme riskinin karsinomlara göre daha az olduğu bildirilmektedir. Pratikte düşük dereceli karsinom gibi kontrolde bulundurmaları uygun görülmektedir (27, 33, 34).

**Düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda** rekürrens sık olmakla birlikte hastalık ilerlemesi ve mortalite oranı yüksek dereceli tümörlerden belirgin derecede azdır (27).

**Yüksek dereceli ürotelyal karsinomlarda** ilerleme riski %15–40' lara çıkmaktadır. Bu olguların tanı esnasında invaziv olma şansı da yüksektir (27). Hastalığa bağlı ölüm oranı ise %25'lere kadar ulaşmaktadır.

### **Skvamöz Hücreli Karsinom**

Mesanein skuamöz karsinomu Avrupa ve ABD'de seyrek görülürken (%1–7), şistozomiazis enfeksiyonunun yaygın olduğu Mısır'da bu oran tüm mesane kanserlerinin %75'i olarak rapor edilmiştir (35). Skvamöz hücreli karsinom (SHK) patogenezinde yer alan başlıca risk faktörleri; şistozomiazis enfeksiyonu, üriner taşa bağlı kronik irritasyon, uzun süreli kalıcı kateterizasyon, kronik üriner enfeksiyonlar, mesane divertikülü olarak sıralanabilir. Kronik enfeksiyonlar ve/veya kalıcı kateterizasyon sıklıkla mesanede skuamöz değişikliklere neden olmakta ve %5 oranında SHK'ye ilerlemektedir (36). Şistozomiazis nedenli mesane kanserlerinde standart tedavi radikal sistektomi ve üriner diversiyondur. Neoadjuvan ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği düşüktür (37).

Non- şistozomiazis skuamöz hücreli karsinomda genellikle tanı sırasında hastalar ileri evrede tespit edilmekte olup prognoz kötüdür. Ölüm nedeni çoğu zaman metastaz değil, lokal hastalığa bağlıdır. Literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışmaların ışığında tedavide radikal sistektomi önerilmektedir (38).

### **Adenokarsinom**

Adenokarsinom primer mesane kanserlerinin %2'den azını oluşturur (39). Makroskopik hematüri ve işeme bozuklukları mesane adenokarsinomunda da görülen başlıca şikâyetlerdir.

Sistoskopide papiller lezyona veya infiltratif bir görünüme de rastlanabilir. Çoğunlukla tümör kasa invaze olmuş haldedir ve ileri evredeyken tanı konulur (40).

Mesane adenokarsinomu kaynağına göre üç kategoride incelenebilir; primer (%0.5-2), urakal (%0.07-0.34) ve metastatik veya invaziv (barsak, prostat, over kaynaklı) olabilir. Urakus karsinomu olan hastalar, primer adenokarsinomu olanlara göre daha kötü prognoza sahiptirler (41). Cerrahi tedavi kür için tek öneridir, radyoterapi ve kemoterapi etkin değildir (42).

### **Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflaması (TNM)**

İlk olarak 2002 yılında kullanımı kabul gören TNM sınıflaması 2009 yılında revize edilmiştir (tablo 3) (43). Ancak mesane tümöründe herhangi bir değişikliğe gidilmemiştir.

**Tablo 3.** 2009 TNM sınıflaması

**T – Primer Tümör**

Ta: İnvaziv olmayan papiller karsinom

Tis: Karsinoma in situ (yassı tümör)

T1: Tümör subepitelyal bağ dokuya invaze

T2: Tümör kas tabakasına invaze

T2a: yüzeysel kas (iç yarısı)

T2b: derin kas (dış yarısı)

T3: Tümör perivezikal dokuya invaze

T3a: mikroskopik olarak

T3b: makroskopik olarak

T4: Tümör aşağıdakilerden herhangi birine invaze

Prostat, uterus, vajina, pelvik duvar, abdominal duvar

T4a: prostat, uterus veya vajina

T4b: pelvik duvar veya abdominal duvar

**N: Lenf Nodülleri**

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) tek bir lenf noduna metastaz

N2: Gerçek pelviste (hipogastrik, obtrator, presakral veya eksternal iliak) birden fazla lenf noduna metastaz

N3: Ortak iliak lenf nodlarına metastaz

**M: Uzak Metastaz**

M0: uzak metastaz yok

M1: uzak metastaz var

## Mesane kanseri belirleyicileri

### Sitoloji

İdrar sitolojisi invaziv olmayan standart mesane kanseri belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. İdrar sitolojisinin tanısai değeri neoplazinin histolojik derecesiyle, materyalin tedavi öncesi veya tedavi sonrası alınmasıyla, spesimenin kalitesiyle, materyalin elde edilme yöntemiyle ilişkili olarak değişiklikler sergilemektedir (44). Sitolojik inceleme amacıyla mesaneden alınan örnekler eksfoliyatif yöntemler (fırça, sürüntü gibi), mesane yıkama sıvısı (barbütaj) veya işenilen idrardan elde edilir. Eksfoliyatif yöntemlerin sistoskopik inceleme ile birlikte yapılıyor olması nedeniyle mesane kanserinin ilk tanısında pratik bir değeri olmadığı belirtilmektedir. Eksfoliyatif sitolojinin ancak biyopsiyle örnekleme zor veya negatif sonuç verebileceği mesane divertikülünde gizlenen karsinomların teşhisinde veya yaygın kronik inflamasyon varlığında kullanışlı olduğu bildirilmektedir (44).

İdrar sitolojisinin mesane kanseri tanısında özgülüğü %90–95, fakat duyarlılığı %11–76 (sıklıkla %35–40) civarındadır (45,46). Sitolojinin duyarlılığının düşük olduğu durumlar düşük histolojik dereceli tümörlerin değerlendirilmesinde yaşanmaktadır (%11–20). Genellikle düşük histolojik dereceli iyi diferansiye neoplazilerin normal mesane mukozasına histolojik benzerlikler göstermesi nedeniyle sitolojik tanıları zordur. Eğer idrar örneğinde hücre sayısı da az ise sitolojinin duyarlılığı daha da azalır. Yüksek dereceli tümörlerin belirlenmesinde ise idrar sitolojisi daha yüksek duyarlılığa sahiptir (%60–90). İdrar sitolojisinin en faydalı kullanım alanları, yüksek histolojik dereceli, henüz sistoskopide görünür hale gelmemiş tümörlerin invazyon yapmadan önce saptanması, karsinoma in-situnun belirlenmesi ve cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen hastaların takibi olarak bildirilmektedir (44,47).

**Bladder tumor antigen (BTA) -Stat ve BTA-Trak Testleri:** FDA onayı almış olan bu testler komplemen faktör H proteini ve komplemen faktör H-ilişkili proteini belirler. BTA-Stat testi 2 farklı monoklonal antikor kullanan bir kalitatif immünoassay testidir. Özgülüğü sağlıklı kişilerde yüksektir (%97), fakat benign genitoüriner hastalıklarda (hematüri, benign prostat hiperplazisi, üriner taş, nefrit, sistit) %46'ya kadar düşer (48). BTA-Trak testi ise kantitatif bir sandviç ELISA testi olup komplemen faktör H ve komplemen faktör H-ilişkili proteine karşı 2 monoklonal antikor kullanır. BTA-Stat testi gibi duyarlılığı %57-83, özgülüğü %50-70 arasında değişir (49). Bu sonuçlara göre, BTA testleri tanıdan çok nüksün izleminde faydalı olacaktır.

**NMP22 Testi:** NMP22 testi mitozda görev alan bir nükleer matriks proteini üzerindeki farklı epitoplara tanıyan 2 farklı monoklonal antikor kullanan kantitatif bir sandviç ELISA testidir. Araştırmacılar arasında kestirim değeri konusunda oluşmuş ortak bir görüş yoktur. Değişik çalışmalarda NMP22'nin duyarlılığı %47–100 arasında değişmektedir. Bu geniş varyasyon tümör büyüklüğünden, histolojik derecesinden, evresinden ve farklı kestirim değerlerinin kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Testin özgüllüğü ise düşüktür (% 60–80). Özellikle böbrek taşı, BPH, sistit, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda %40'a kadar geriler (50,51).

**Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH):** Mesane tümörü hücrelerinde bulunan kromozomal düzensizliklerin belirlenmesi prensibine dayanır. Bu testte eksfoliyeye hücreler fikse edilir, sonra kromozom 3, 7, 17 ve 9p21 lokusları sırasıyla kırmızı, yeşil, mavi ve sarı renklerinde DNA problemleri ile boyanır. Boyanmış bu hücreler floresan mikroskopu ile incelenir. FISH rekürrensiz izlenilmesine yönelik olarak FDA onayı almıştır. FISH duyarlılığı % 81-84 arasında değişmektedir. Fakat düşük dereceli tümörler için %36'ya kadar inmektedir. FISH'in özgüllüğü ise % 92–96 arasında değişmektedir. Fakat henüz hangi hücrelerin anormal kabul edileceği ve mesane tümörü tanısı konulması için ne kadar hücrenin kromozom anomalisi göstermesi gerektiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (52).

**UBC-Rapid Test:** Klinisyenlerin kullanabileceği pratikte olan urinary bladder cancer (UBC) testi idrarda sitokeratin 8 ve 18'i ölçer. BTA-Stat testi gibi immunokromatografi temeline dayanan bir uygulama ile yapılır. Bu testin duyarlılığı %57–83 arasında, özgüllüğü ise %70–90 civarında değişmektedir (53).

**Immunocyt:** Sitoloji ile bir immüno floresan testin birleşimi olan bir immüno sitokimya testidir. Bu testte idrar fikse edildikten sonra eksfoliyeye hücreler izole edilerek floresanla işaretlenmiş 3 monoklonal antikorla (karsinoembriyonik antijene ve müsinlere karşı oluşturulan monoklonal antikorlar) boyanır. Duyarlılığı %50–86 arasında, özgüllüğü ise %69–79 arasında değişir. Bu iki testin kombinasyonu ile G1 tümörlerin tanısında duyarlılık artarken, sitolojinin sağladığı yüksek özgüllük azalmaktadır. Yanlış pozitif sonuca neden olan durumlar ise BPH, sistit ve mikroskopik hematüridir. Bazı çalışmalar aynen sitolojide olduğu gibi örneklerin yetersizliği ve interobserver varyasyon bildirmişlerdir (54).

## **Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde klinik ve patolojik prognostik faktörler**

**Evre:** Tümörün mesane duvarındaki invazyon derinliğinin, hastalığın prognozu ve metastaz olasılığı ile ilişkisi 1940'lerden beri bilinmektedir. Ta ve T1 tümörleri KİOMK'leri olarak isimlendirilmekle birlikte, T1 tümörlerin bazal membrana ulaşmaları onların invaziv karakterleri için bir ipucu sayılabilir. Gerçekten de T1 tümörlerdeki ilerleme oranlarının yüksekliği pek çok yazar tarafından gösterilmiştir (55,56). EORTC'nin iki çalışmasındaki 576 hastanın ortanca 4 yıl izlendiği bir araştırmada, genel olarak evre ile nüks arasında bir ilişki saptanmazken, T1 evresinde kas invazyonu oranı 2 kat daha fazladır (56).

T1 hastaların prognozu birbirinden çok farklı olabilmektedir. Lamina propria invazyonu yapan bu grupta farklı prognoza sahip tümörleri öngörebilmek amacıyla doğru, kullanışlı ve tekrarlanabilir sınıflandırma sistemlerin arayışları sürmektedir. Birinci Uluslararası Mesane Tümörleri Konsensüs Paneli, T1 hastalık için düşük ve yüksek riskli hastaları tanımlamıştır (57). Buna göre tek odaklı, KİS'in eşlik etmediği, mesanede kolay ulaşılabilir yerleşimli ve re-TUR-MT'de T1'den daha düşük evre hastalık bulunan T1 tümörleri düşük riskli; buna karşı çoğul, KİS ile birlikte olan, kubbe ya da ön duvar yerleşimli ve re-TUR-MT'de T1 hastalık saptananlar yüksek riskli T1 tümörler olarak tanımlanmıştır.

Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin %70'ini Ta tümörler oluşturur. Ta tümörler genellikle düşük dereceli kanserlerdir ve daha öncede tanımlandığı gibi bazal membranla sınırlı olduğu için lenfatik ve damarlara ulaşmama ve lokalize olma eğilimindedirler (58). Ta tümörler ilerlemeden ziyade daha çok nüks etme eğilimindedirler. Bostwick, Ta tümörlerin yaklaşık %60 oranında nüks ettiğini, nadiren ilerleme gösterdiklerini vurgulamaktadır (59). Kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinin değerlendirildiği bir makalede Ta tümörlerin %0-%67 arasında nüks etme oranına sahip oldukları, vakaların tamamı değerlendirildiğinde ilerleme oranı %9, sadece düşük dereceli Ta tümörler değerlendirildiğinde ise bu oranın %4'de düştüğü sonucuna varılmıştır (59). EORTC'nin 2596 hastanın değerlendirildiği 7 çalışma sonucunda T evresinin ilerlemede önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (6).

**Derece:** Mesane tümörlerinde ilerlemeyi belirleyen prognostik faktörlerden en önemlisi tümörün derecesidir. Tümör derecesinin tümör nüksü, ilerlemesi ve mortalitesi üzerine olan etkileri konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda da tümör derecesinin nüksten çok ilerleme ve mortaliteyi belirleyen bir prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (6, 55, 60-63). Milan-Rodriguez ve ark. tarafından yapılan 1529 KİOMK vakasının değerlendirildiği çalışmada tümör derecesinin nüksle korele olmadığı, G3 hastalık

varlığının ilerleme ve mortaliteyi etkileyen ana belirleyici olduğu saptandı (60). Heney ve ark. çalışmalarında tümör derecesine göre ilerleme oranlarını G1'de %2, G2'de %11, G3'de %45 olarak saptadılar (55). Samaratunga ve ark. 134 pTa vakasını 90 aylık izlem sürecinde ilerleme açısından değerlendirmişler, papillomların %0, G1 tümörlerin %11, G2 tümörlerin %24 ve G3 tümörlerin ise %60 ilerleme gösterdiklerini belirlemişlerdir. Bu sonuç DSÖ 2004'e uyarlandığında ise papillom, düşük malignite potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi, düşük dereceli papiller ürotelyal kanser ve yüksek dereceli papiller ürotelyal kanserlerin ilerleme oranları sırasıyla %0, %8, %13, %51 olarak tespit edilmiştir (64).

**Tümör sayısı:** Aynı evre ve derecedeki hastalarda tümör sayısı, rekürrens oranlarını değiştirebilmektedir. Tümü TaG1 olan bir grupta 1,2-3 ve 4 veya daha fazla tümörü olan hastalarda rekürrens oranları sırasıyla; %64, %76,7 ve %87,5 olarak bulunmuştur (65). Tekil ve çoğul olarak irdelendiğinde de 2 yıllık rekürrens oranları arasındaki fark benzer şekilde %31 ve %58'dir (66). Bu çalışmada tanı sırasındaki tümör sayısı, ilk kontrol sistoskopisindeki nüks ile birlikte uzun dönemde nüksü belirleyen iki güçlü prognostik göstergeden biri olmuştur. Tümör sayısının ilerleme ile ilişkisi farklı çalışmalarda sorgulanmıştır. Altıdan az ve 7 veya daha çok tümörü olan hastalarda invazyon gelişme ve hastalıktan ölüm oranları arasında fark bulunmuştur (55,56).

**Tümör boyutu:** Tümör boyutunun tümör nüksü ve ilerleme ile olan ilişkisi pek çok araştırmaya konu olmuştur. Farklı tümör boyutları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin 0-2,5 cm, 2,5-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olarak gruplandırıldığı bir çalışmada, 2 yıllık nüks oranları sırasıyla %29,%49 ve % 62 olarak bulunmuştur (56). Boyut ve ilerleme ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan ilkinde tümörler 0-1,5 cm, 1,5-2,9 cm arası, 3cm ve üstü; diğerlerinde 0-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (56). İlk çalışmadaki ilerleme oranları %9, %19 ve %22; ikinci çalışmada ise % 9 ve % 35 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak tümör boyutu ile nüks ve ilerleme arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmıştır.

**İlk kontrol sistoskopisi:** TUR-MT sonrası ilk kontrol sistoskopide nüks saptanan hastalarda rekürrens oranlarının, ilkinde nüks olmayanlara kıyasla yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. KİOMK'de erken nüksün, ya da başka deyişle 3. aylık kontrol sistoskopide tümör varlığının prognostik önemi, yalnızca TUR-MT sonrası değil, intravezikal ilaç uygulamaları sonrası da araştırılmıştır. Erken tümör nüksünün yalnızca rekürrens açısından değil, aynı zamanda

intravezikal ilaç instilasyonları sonrası ilerleme için de mükemmel bir gösterge olduğu öne sürülmüştür (67).

İlk kontrol sistoskopisinin prognostik önemi, ilk kez Fitzpatrick tarafından tanımlanmıştır (68). Ta hastalardan oluşan bu çalışma grubunda, ilk kontrolde tümör saptanmayanlarda nüks oranı %20, saptananlarda ise %90 olduğu belirtilmiştir. Daha sonraları benzer şekilde çoğu hastanın intravezikal tedaviyi kabul etmediği düşük malignite potansiyelli bir grupta, Holmang ve arkadaşları tarafından da aynı sonuca ulaşılmıştır (65). Parmar da multifokalite ve ilk kontrolde nüksü, rekürrens açısından en güçlü gösterge olarak bulmuş ve bu iki parametreyi kullanarak bir risk gruplandırması oluşturulmuştur (66).

Yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane tümörlü hastalarda, immünoterapi sonrası 3.ay tümör nüksünün, progresif hastalık için mükemmel bir prognostik parametre olduğu ve bunun radikal tedavilere karar verirken destekleyici bir bulgu olabileceyi bildirilmiştir (67).

Daha karma gruplar ve çok farklı tedaviler uygulanan kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinde de erken nüksün önemi araştırılmıştır (69). Histaki ve arkadaşları çalışmasında, Ta-T1 ve G1-G3 farklı risk gruplarından 30 hastanın 23'ü, TUR-MT sonrası BCG dahil farklı intravezikal ajanlardan oluşan adjuvan tedaviler almışlar, TUR-MT'den sonra ilk rekürrense kadar geçen süre 6 aydan kısa olanlarda rekürrens oranı, daha uzun olanlara kıyasla yüksek bulunmuştur (69). Bu çalışmanın sonucuna göre erken nüks oluşması, daha sonraki rekürrenslerin bir göstergesidir ve yazarların önerisine göre adjuvan tedavi verilecek hastaların seçiminde erken nüks bir ölçü olarak alınabilir.

**Karsinoma İn Situ (KİS):** Ta veya T1 hastalığa KİS eşlik etmesi durumunda ilerleme oranlarında artma görülebilmektedir. İdame olmaksızın 6 hafta BCG instilasyonu sonrası tek başına KİS, Ta+KİS ve T1+ KİS olan hastalarda ilerleme oranları sırasıyla %20,%18,%49, hastalığa özgü sağkalım oranları ise sırasıyla:%83,%86 ve %59 olarak bulunmuştur (70).

### **Risk grupları**

Kasa invaze olmayan mesane kanserlerinde benzer biyolojik davranış gösterecek hastaları aynı grupta toplayarak, tedavi ve izlemin olabildiğince kişileştirme ve standardize edilmesi çabaları halen sürmektedir. Doğal olarak bu amaçlarla yapılacak bir sınıflandırmanın nüks, ilerleme ve mortaliteyi ön görecektir parametrelerin birlikte kullanılmasıyla oluşturulması gerekmektedir. Bununla ilgili birçok çalışma bildirilmiştir (56,61,66). Ancak daha geliştirilmiş ve daha kullanışlı gibi görünen bir skorlama sistemi EORTC'nin farklı



alışmalarından elde edilen 2596 kasa invaze olmayan mesane kanserli hastaların verileri kullanarak ve kapsamlı bir analiz yapılarak geliştirilmiştir (6). Bu skollama sisteminde kullanılan klinik ve patolojik parametreler tümör sayısı, tümör boyutu, daha önceki nüks oranı, T evresi, KİS varlığı ve tümör derecesidir. Tablo 4'de bu faktörlerin sayısal ağırlıkları verilmektedir.

**Tablo 4.** Nüks ve ilerleme skorlarını hesaplamak için kullanılan faktörlerin sayısal ağırlıkları

<b>Faktör</b>	<b>Nüks</b>	<b>İlerleme</b>
<b>Tümörün sayısı</b>		
Tek	0	0
2-7 arası	3	3
>8	6	3
<b>Tümör boyutu</b>		
<3cm	0	0
≥3cm	3	3
<b>Önceki nüks oranı</b>		
Primer	0	0
≤1 nüks/yıl	2	2
>1 nüks/yıl	4	2
<b>T evresi</b>		
Ta	0	0
T1	1	4
<b>KİS</b>		
Yok	0	0
Var	1	6
<b>Derece (G)</b>		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
<b>Toplam puan</b>	<b>0-17</b>	<b>0-23</b>

Bu çalışmadaki 1.yıldaki nüks olasılığı %15–61 arasında değişmekte olup, ilerleme %1–17 arasındadır. Beşinci yıldaki nüks ve ilerleme olasılığı sırasıyla %31–78 ve %1–45 arasında değişmektedir. Hastalara analiz sonucunda nüks açısından 0'dan (en iyi prognoz) 17'ye (en kötü prognoz) kadar puan verilmiştir. İlerleme için de 0 (en iyi prognoz) ile 23 (en kötü prognoz) arasında puanlama yapılmıştır. Tablo 5'de farklı puan aralıklarında olan hastaların 1 ve 5 yıllık olası nüks ve ilerleme oranları verilmektedir.

**Tablo 5.** Toplam skora göre nüks ve ilerleme olasılığı

<b>Nüks puanı</b>	<b>Olası nüks oranı(%) 1.yılda (%95 GA)</b>	<b>Olası nüks oranı(%) 5.yılda (%95 GA)</b>
0	15(10–19)	31(24–37)
1–4	24( 21–26)	46(42–49)
5–9	38(35–41)	62(58–65)
10–17	61(55–67)	78(73–84)
<b>İlerleme puanı</b>	<b>Olası ilerleme oranı(%) 1.yılda (%95 GA)</b>	<b>Olası ilerleme oranı(%) 5.yılda (%95 GA)</b>
0	1,0 (0,4–1,6)	6(5–8)
2-6	0,2 (0–0,7)	0,8 (0–1,7)
7–13	5 (4–7)	17(14–20)
14–23	17(10–24)	45(35–55)

## **Mesane kanserinde moleküler prognostik faktörler**

### **Onkogenler**

Normal sellüler genler olan onkogenler mutasyonlar, translokasyon ve allellerin yapı değişikliği gibi çeşitli genetik olaylar ile değişikliğe uğrayabilir. Bu genetik değişiklikler ya normal gen ürünlerinin aşırı ekspresyonuna ya da değişik fonksiyona sahip olan protein ekspresyonuna yol açarak malign fenotipi yaratabilir (71).

### **Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü**

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) tip 1 Tirozin Kinaz reseptör ailesinden olup, değişik kanserlerde prognostik öneme sahiptir (72). EGFR ekspresyonu ile yüksek dereceli ve

evreli mesane kanserleri arasında bağlantı bulunmakta olup, agresif tedavi gerektiren kötü prognozlu mesane kanseri olan hastaların seçiminde yardımcı olabilir (73–77). Yeni tanı konulan mesane kanserli hastalarda EGFR ekspresyonunun yaşam ve evre ilerlemesi öngörüsünde bağımsız bir belirleyici olduğu bilinmektedir (78). Ancak Ta-T1 tümörlü hastalarda çoklu değişken analizde elde edilen sonuçlar bu bulgunun aksini göstermektedir (79).

### **HER2/neu**

Mesane kanserli olgularda HER2/neu ekspresyon düzeyinin yüksekliği ve tümör ilerlemesi arasında ilişki olduğu bilinmektedir (80). Ancak bazı çalışmalarda HER2/neu'nun prognostik etkisinin mesane kanserinde derece ve evresi için kullanılan histopatolojik belirleyicilere üstünlüğü olmadığı rapor edilmiştir (81). Literatürde, HER2/neu ekspresyon düzeyinin mesane kanserinin doğal seyrini öngörmedeki gücüne yönelik çelişkili veriler bulunması, bu belirtecin günlük uygulamaya girmesine engel olmaktadır.

### **H-RAS**

H-RAS onkogeni 12 ve 61. kodondaki değişiklikler mesane kanserinde %10'nin üzerinde bildirilmiştir ve mesane kanserinin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili bulunmuştur (82).

### **Bcl-2**

Bcl-2 hücre içi membranlarda bulunan bir antiapoptotik protein olup sitokrom-c lokasyonunu, kaspaz durumunu ve apoptoz ile ilişkili iyon kanallarını kontrol eder (83). Bcl-2 aşırı ekspresyonu radikal sistektomi spesimenlerinin %32'sinde tespit edilmiş ve daha yüksek patolojik evre, hastalık rekürrensi ve kansere özgü mortalite oranları ile korrele olduğu bildirilmiştir (84).

### **Fibroblast büyüme faktörü reseptörü–3**

Fibroblast büyüme faktörü reseptörü–3 (FGFR3) büyüme, farklılaşma, anjiogenez gibi farklı hücrel süreçleri düzenleyen bir tirozin kinaz reseptör ailesine aittir. Aktive edici FGFR3 mutasyonları mesane kanserlerinin yaklaşık %60'ında mevcuttur ve papiller, kasa invaze olmayan mesane kanserinde görülme eğilimindedir (85). Genelde FGFR3 mutasyonu nadiren ilerleyen ve bu nedenle iyi prognozu olan, düşük evreli/dereceli tümörlerin bir alt grubunu temsil eder (86,87).

## **Tümör baskılayıcı genler ve Hücre siklusu**

### **P53 geni**

Tümör süpresör p53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda yer alan (17p 13,1) ve insan kanserlerinde en sık genetik değişikliğe maruz kalan genidir; yaşam veya ölümü kontrol eden pek çok sinyali idare etme yeteneğine bağlı olarak genom bekçisi olarak bilinir (88). Malats ve ark. yayınlanmış p53 çalışmalarını gözden geçirdiklerinde mutasyona uğramış p53 ekspresyonundaki değişimin 34 bildirinin 9'unda tümör rekürrensi için, 24 bildirinin 9'unda ilerleme için ve 35 bildirinin 10'unda ise yaşam süresi için bağımsız bir prognostik faktör olanileceğini saptanmışlardır (89). Bazı çalışmalarda, p53 immünohistokimyasal boyanmasının T1 tümörlü hastaları klinik sonuçlara göre farklı risk gruplarına yerleştirmeye yardım ettiğini göstermişken (90), diğerleri aynı düşüncede değildir (91). EPICURO'dan bir ön rapor olarak kasa invaze olmayan mesane kanserli 995 hastada p53 aşırı sentezlenmesinin daha yüksek hastalık evresi ve derecesi ile korrelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (92). Literatürde mesane kanserinin doğal seyrini ve prognozunu öngörmede p53'ün değerini araştıran çok sayıda çalışma olmasına karşın, henüz ulaşılabilmemiş kesin bir sonuç bulunmamaktadır. Çalışmalar arasındaki uyumsuzlukların altında yatan gerçek, antikör seçimiyle, yorumlama ve kümelenendirme kriterlerindeki değişkenlikle ve örnek işlenmesindeki teknik işlemlerdeki uyumsuzlukla ilişkilidir.

### **RB geni**

Kromozom 13q14 yerleşimde bulunan RB geni, hücre döngüsünün ilerlemesinin G1/S noktasında engelleyen bir fosfoprotein kodlanmasından sorumludur. RB geninde değişiklik olan tümörler ile yüksek dereceli ve evreli mesane kanseri arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (93–95).

### **P27**

İnsan hücrelerinde P27 aşırı sentezlenmesinin G1 evresinde hücre siklusu arrestine yol açtığı gösterilmiştir. Radikal sistektomi yapılan, kasa invaze hastalığı olan olgularda p27, mesane kanseri rekürrensi ve sağkalımın öngörülmesi için p53'ten sonra ikinci en güçlü hücre siklusu düzenleyicisidir (94,95).

## **Siklinler**

Siklinler sınır noktasının ortadan kalkmasıyla birlikte G1/S evrelerinin birbirini takibinin bozulması, devamlı ve önlenemeyen hücre proliferasyonuna yol açar. Siklin D ve E sırasıyla G1'in başlangıç ve bitiş fazlarından sorumludurlar. Siklin E1 ekspresyonu ilerlemiş patolojik evre, lenfovasküler invazyon, bölgesel lenf nodlarına metastaz durumunda anlamlı derecede azalmıştır (94).

## **TEDAVİ**

### **Transüretal mesane tümörü rezeksiyonu**

Mesane tümörlerinde transüretal rezeksiyon hem tanı hem de tedavideki altın standarttır ve ilk uygulanması gereken yöntemdir. Başlangıçta yapılacak olan tümör rezeksiyonunda üç ana hedef vardır; 1. mesane tümörünün histolojik tipi ve derecesini belirleyecek patolojik materyal elde edilmesi, 2. tümörün derinliği ve invazyonunun değerlendirilmesi ve 3. görülebilir tüm yüzeysel ve invaziv tümörlerin çıkarılmasıdır. Sonuçta elde edilecek bulgular hem ek tedaviyi hem de sonrasında uygulanacak takip şemasını belirleyecek ve prognozun öngörülmesini sağlayacaktır (96).

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinde ilk ve en önemli kural tümörün tam ve doğru rezeksiyonudur. Bu işlem sadece doğru bir evre sağlamayacak, aynı zamanda tümörün tekrarını ya da ilerlemesini geciktirecek veya önleyecektir. Tam ve doğru bir rezeksiyon yapıldığını söyleyebilmek için, makroskopik olarak saptanan tüm tümörleri, tümör tabanını ve tümör ile komşu sağlam sınır dokuları ayrı parçalar halinde rezeke etmek, kas dokusunun rezeke edildiğinden emin olmak gerekmektedir. Farklı bölgelerden alınan parçalar ayrı kaplarda ve nereden alındıklarını belirtilerek patologa yollanmalıdır. Rezeksiyon sırasında dokunun zedelenmesini önlemek için gereksiz koter kullanımından azami surette kaçınmak gerekir. Patoloji raporunda lezyonun derecesi, mesane duvarında tümör invazyonunun derinliği ve lamina propria veya kas tabakasının bulunup bulunmadığına dair bilgi bulunmalıdır (97).

### **Yinelenen TUR-MT (Re-TUR)**

Son yıllarda yapılan çalışmalarda yapılan ilk rezeksiyondan sonra önemli ölçüde artık kanser dokusunun kaldığı (T1 tümörlerde %33–78) gösterilmiştir (98,99). Yapılan çalışmalarda ilk TUR-MT'de değişen oranlarda evreleme hataları olduğu gösterilmiştir. Genel olarak tümör evresinde %9–49 oranında düşük evreleme yapılmaktadır (99,100). Yapılan ilk TUR'un

evreleme yetersizliği konusuna ilk dikkati çeken Herr'dir (101). Bu çalışmadaki en önemli bulgulardan biri, evreleme hatasının rezeksiyon materyalinde kas dokusu bulunmadığı zaman en yüksek olduğudur. Bu çalışmada hatalı evrelendirme kas dokusu bulunan olgularda %14, bulunmayan olgularda %49'dur.

Bugün artık ilk TUR-MT'de kas tabakası bulunmayan, T1 ve yüksek dereceli tümörlerde ilk girişimden 2–6 hafta sonra ikinci bir TUR-MT yapılarak hem artık tümörlerin rezeke edilmesi, hem de doğru evrelendirme yapılması hedeflenmektedir. İlk TUR-MT sonucu oluşabilen evreleme hataları; ilk TUR-MT'de kas tabakası olup olmaması, tümörün evresi, tümör sayısı, cerrahın deneyimi gibi nedenlere bağlıdır. T1 tümörlerde artık tümör kalma olasılığı Ta tümörlere göre oldukça fazladır (100). TUR-MT tekrarı ile hastalısız sağkalımı olumlu yönde etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır. Grimm ve arkadaşları 5 yıllık hastalısız sağkalım oranlarını re-TUR yapılanlarda %63, yapılmayanlarda %40 olarak bildirmişlerdir (98). Yine re-TUR'un BCG'ye cevap oranını arttırıcı ve tümörün erken ilerlemesini önleyici etkiye de sahip olduğu bildirilmiştir (102). Re-TUR'un T1 mesane kanserli hastalar içerisinde erken sistektomi gerekebilecek olanları ayırt etmede kullanılabileceği Herr ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (99).

Yinelenen TUR 2–6 hafta sonra, tüm T1 tümörler, multipl Ta yüksek dereceli tümörlere, KİS varlığında ve inkomplet TUR öyküsü olanlarda önerilmektedir.

### **İntravezikal kemoterapi ve immünoterapi**

Kasa invaze olmayan mesane kanserleri farklı klinik seyirlere sahiptir. Hastaların bir kısmına adjuvan intravezikal kemoterapi ya da immunoterapi uygulamak gerekmektedir. Oosterlinck ve ark. nüks ve ilerleme için prognostik etkenleri belirleyerek kasa invaze olmayan mesane kanserlerini düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayırmışlardır ve bu ayırım 2002 yılındaki Avrupa Üroloji Birliği (EAU) kılavuzlarında da yerini almıştır (6) (tablo 6).

**Tablo 6.** Kasa İnvaze olmayan mesane tümörlerinde risk grupları (EAU 2002)

<b>Risk Grubu</b>	<b>Tümör özelliği</b>
Düşük	TaG1, tek tümör, <3cm
Orta	Diğerleri
Yüksek	T1G3, Çoğul, Rekürren, KIS

EORTC'nin bu yeni risk tablosuna göre 2002 EAU Kılavuzlarındaki düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastaların nüks ve ilerleme gösterme olasılıkları da tablo 7'de görülmektedir.

**Tablo 7.** EAU risk gruplarındaki risk ve ilerleme oranları

Risk Grubu (2002)	Nüks Olasılığı (%)		İlerleme Olasılığı (%)	
	1 yıllık	5 yıllık	1 yıllık	5 yıllık
Düşük	15–24	31–46	<1	1–6
Orta	24–38	46–62	1–5	1–17
Yüksek	24–61	46–78	1–17	6–45

Kasa invaziv olmayan tüm mesane kanserli hastalarda, rekürrens riskini kısa dönemde %50 ve 5 yılda %15 oranında azalttığı için hemen tek doz kemoterapi instilasyonu önerilir (97,102,103). Sylvester ve ark. (104) tarafından yayımlanan ve 1476 Ta, T1 hastada rekürrens bilgileri ile yedi randomize çalışmayı içeren bir meta-analizde rekürrens oranlarında operasyon sonrası tek bir instilasyonla tek başına TUR-MT ile kıyaslanabilir % 39'luk bir azalma bildirilmiştir. Kullanılan kemoterapötik ajanlar (epirubisin, mitomisin C, tiopental veya pirarubisin) karşılaştırıldığında rekürrens oranları arasında fark saptanmamıştır.

**Düşük riskli kasa invaziv olmayan mesane kanser (tek TaG1, 3 cm veya daha az boyutta):** Prospektif randomize çalışmalar düşük riskli grupta operasyon sonrası tek doz intravezikal instilasyonun yeterli olduğunu göstermiştir (105-108). Eldeki verilere göre TUR-MT sonrası uygulanacak erken tek doz tedavinin mutlaka ilk 24 saat içerisinde uygulanması gerektiği, ancak TUR-MT'den sonraki mümkün olan en kısa sürede uygulanırsa daha faydalı olacağı söylenebilir. Ancak, intraperitoneal ya da ekstraperitoneal mesane perforasyonu olan ya da olduğundan şüphelenilen olgularda intravezikal kemoterapi uygulanmamalıdır. Aksi takdirde ilacın intraperitoneal ya da ekstraperitoneal alana kaçışı ciddi morbiditeye yol açabilir hatta ölümle sonuçlanabilir (107).

**Orta riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (Ta-T1 G1-G2, multifokal, 3 cm'den küçük boyutta):** Nüks riskinin ilerleme riskinden yüksek olduğu orta riskli grupta bazı intravezikal adjuvan tedavi formları gerekli görünmektedir ancak, bunun BCG ile mi veya kemoterapi ile mi olacağı ile ilgili bir fikir birliği yoktur (108). İleri kemoterapi veya immünoterapi tercihi karar büyük oranda azaltılması gereken riske; rekürrens veya ilerlemeye bağlıdır (6,97). Tek başına veya intravezikal adjuvan tedaviyle beraber TUR-MT'yi karşılaştıran EORTC ve Tıbbi Araştırma Konseyi verilerinin bir meta-analizi adjuvan kemoterapinin rekürrens sayısını azalttığını göstermiştir ancak adjuvan tedavinin invaziv



hastalığa ilerleme, uzak metastaz görülme zamanı veya sağkalım süresi ve ilerlemesiz sağkalım süresi bakımından açık bir yararı gösterilememiştir (108). Bu nedenle orta risk grubunda sıklıkla kısa dönemde rekürrens riskinde azalma ile sonuçlanan 1 kür intravezikal kemoterapi kullanılmaktadır (108). Orta risk mesane kanserli hastalar farklı özelliklerde çok karışık bir kohort oluşturduğu için ne kadar süre ve ne sıklıkta intravezikal kemoterapötik ajan instilasyonu verileceği hala tartışmalıdır.

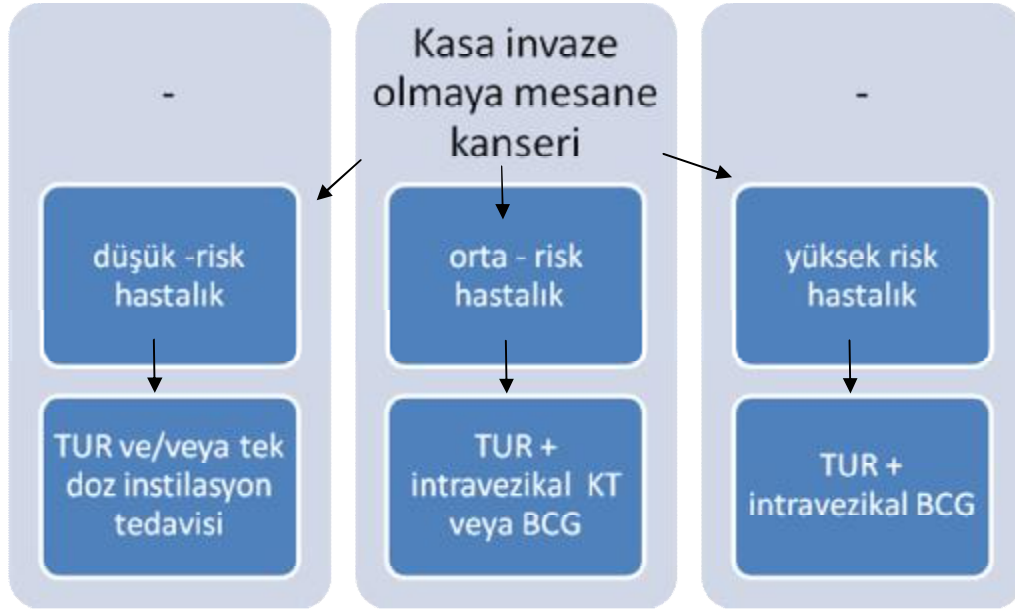
**Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserleri (T1 G3, multifokal veya yüksek derecede, rekürren, karsinoma in situ):** Yüksek riskli kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar, özellikle yüksek evre hastalık ve lamina propria'yı infiltre eden T1G3 tümörlü hastalar kasa invazyonu açısından için önemli oranda risk altındadırlar (109). Bu hastalar operasyon sonrası 4–6. haftada başlayan intravezikal adjuvan terapiden fayda görebilirler (109,110). Günümüzde yüksek evre invaziv olmayan mesane kanserli hastalarda sıklıkla kullanılan en etkili intravezikal tedavi BCG'dir (111). Mitomisin-C'ye karşı BCG karşılaştırmalı çalışmalardan toplanan veriler, bütün evrelerdeki kasa invaziv olmayan mesane kanserli hastalar dahil olmak üzere özellikle BCG alan grupta BCG'nin rekürrensleri önlemede mitomisin- C'ye üstün olduğunu göstermiştir (112). Birçok çalışmaya rağmen en uygun BCG rejimi ve dozu henüz belirlenmemiştir ancak, sadece 6 haftalık intravezikal uygulamanın yüksek riskli hastalarda yetersiz tedaviyi tanımladığı gerçeği ile ilgili görüş birliği vardır (111). Sylvester ve ark. (113) tarafından yayımlanan, kasa invaziv olmayan mesane kanserli toplam 4863 hastayı kapsayan 24 randomize çalışmanın diğer bir metaanalizi ile, ilerleme riskinde bir azalmanın sadece idame tedavi ile belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle ilerleme riski yüksek olan hastalarda 1-3 yıllık idame tedavi ile BCG önerilmektedir (105). KİS tedavisinde BCG çalışmaları tam cevap oranlarını bir veya iki indüksiyon döngüsü için yaklaşık %70 olarak hesaplamıştır (114). Sonuç olarak BCG primer veya eş zamanlı mesane KİS'i için bir tedavi seçeneği iken, idame tedavi gerekli olabilir ve en uygun program hala bilinmemektedir (115,116). Günümüzde rekürren yüksek evreli tümör veya BCG duyarsız KİS durumunda erken sistektomi düşünülmelidir (117).

## **İNTRA VEZİKAL BCG TEDAVİSİ**

Mesanenin değişici epitelyum karsinomlarının %70' i kasa ivaze olmayan 'yüzeysel' mesane kanserleridir. Bu tümörlerin %70 'i Ta, %20'si T1 ve %10'u karsinoma in situ'dur. Kasa invaze olmayan bu yüzeysel mesane tümörlerinin yaklaşık %70'i nüks ederken, %20-30'u da

ilerlerler. Her ne kadar yüzeysel olarak tanımlanmış olsalar da bu tümörler heterojen biyolojik davranış yapısına ve malign potansiyele sahiptirler. Bir tarafta düşük ilerleme oranına sahip düşük dereceli Ta tümörler varken, diğer tarafta yüksek malign potansiyel, ilerleme ve kanserden ölüm oranlarına sahip T1 tümörler bulunmaktadır. Kendi içindeki bu farklı davranış biçimleri, optimum tedavi için hastalığa özgü risk gruplarının oluşturulmasını gerekli kılmıştır. Hastalık düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (6). Düşük risk grubunda tek başına endoskopik tedavi veya ek olarak tek doz instilasyon kemoterapisi yeterlidir. Orta risk grubunda nüksü ve ilerlemeyi önlemek için TUR- MT'ye ek olarak intravezikal kemoterapi ya da immunoterapi verilmesi önerilir. Yüksek risk grubunda bu amaçla, intravezikal BCG uygulanması önerilmektedir ( şekil 1).

**Şekil 1:** Yüzeysel mesane tümörlerinde risk gruplarına göre tedavi seçenekleri



### **Etki mekanizması**

İntravezikal BCG uygulamasının etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bilinen BCG'nin antitümör etkisini karmaşık immün tepkiyle oluşturduğu ve bu etkiyi gösterebilmesi için immün sistemin sağlam olması gerekliliğidir. Ratliff ve arkadaşları timusu olmayan farelerde BCG'nin antitümör etkisini gösterememişlerdir (118). İntrakaviter uygulanan BCG'nin etkisi, mesane yüzeyindeki ekstrasellüler protein olan fibronektine bağlanmasıyla başlar. Bunu yoğun hücre infiltrasyonu takip eder. Mesane mukozasındaki bu

lokal inflamatuvar tepki, hem CD4 hem de CD8 olmak üzere, çok sayıda T hücresi ve makrofajla karakterizedir. Bunların önemi yine Ratliff ve arkadaşlarının yaptığı, farelerde T hücre gruplarının yok edilmesinin BCG'nin aracı olduğu tepkiyi azalttığını gösteren çalışmada kanıtlanmıştır (119). İnstilasyonu takiben ilk birkaç saat içerisinde önce nötrofiller, daha sonra monositler, makrofajlar, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler idrara atılırlar. Bazıları granülom şeklinde submukozada geçici olarak yerleşir. Tekrarlayan instilasyonlarda bu etki daha da belirginleşir ve tümör nekroz faktörü, interlökin-2 ve interferon-gama gibi, yüksek miktarda idrar sitokinleri ile karakterize lokal tip-1 hücresel immun yanıt oluşur. Bu sırada immun yanıt gibi idrarda irritatif şikayetler de en üst seviyededir ve bu etki 12-24 saatte çözülür. Bu enflamatuvar sürece yanıt olarak ürotelyal kanser hücreleri adezyon molekülü, major histokompatibilite antijeni ve ölüm reseptörleri gibi önemli yüzey proteinlerinin etkinliğini arttırılır. Bu etki 3-6 ay sürer. Değişici epitel hücre karsinomunun yok edilmesinden sorumlu immun hücre tipi bilinmemekte ancak araştırmalar nötrofil, makrofaj, T ve doğal öldürücü hücrelerin de içinde bulunduğu çok sayıda hücrenin sorumlu olabileceğini desteklemektedir. BCG'nin antitümör etkisi sadece BCG'nin doğrudan temas ettiği dokularda gösterilebilmiştir.

### **Etkinlik**

BCG tedavisinin başarısı, uygun kullanımına bağlıdır. Tedavide 3 amaçla kullanılır; KİS veya artık papiller tümörü tedavi etmek (1); nüks sıklığını azaltmak (2) ve hastalığın ilerlemesini önlemek (3).

### **Karsinoma İn Situ ve Artık Tümör Tedavisi**

KİS'da diğer düşük dereceli Ta, T1 tümörlerden farklı olarak ilerleme ve hastalığa bağlı ölüm riski daha fazladır. Tedavi edilmeyen hastalarda kas tutulumu oranı %54'dür (120). Hastalık genellikle çok odaklı olup TUR-MT ile tedavi edilmeleri güçtür. Konservatif tedavide ilk olarak en çok intravezikal BCG veya kemoterapi uygulanır. BCG kullanımıyla tam yanıt oranının ortalama %75 seviyesinde olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Metz ve arkadaşları, eşlik eden mesane kanseri olmayan primer KİS'da bu oranı %88, birlikte mesane kanseri olan sekonder KİS'da %78 olarak bulmuştur (121). Sonuç olarak mevcut verilerle intrakaviter BCG, KİS'da uygulanacak ilk tedavi seçeneği olmalıdır. İntravezikal BCG, TUR-MT ile tam rezeke edilemeyen olgularda artık tümörün ablasyonu ve cerrahinin riskli olduğu durumlarda birincil tedavi olarak immunorezeksiyon etkisine sahiptir. Artık tümör için bir kez

uygulandığında yanıt oranı %15-70 iken, birden fazla kullanıldığında komplet yanıt oranı ortalama %60'a yükselmektedir.

### **Nüks Profilaksisi**

Kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin komplet rezeksiyon sonrasında, ek tedavi uygulanmadığında 5 yıl içerisinde %50-70 nüksettiği bilinmektedir (6). Lamm ve arkadaşları intravezikal tedavinin uzun dönem sonuçlarını gözden geçirmişler ve BCG'yle sadece cerrahi uygulanmış hastaların karşılaştırıldığı beş çalışmanın dördünde BCG'nin nüksü anlamlı oranda azalttığını tespit etmişlerdir (122). Kontrol grubunda nüks oranı %77 iken, BCG grubunda %31 olarak bulunmuştur. Milan-Rodriguez, 1529 kasa invaze olmayan mesane tümörlü hastayı içeren ve nüks, ilerleme ve hastalığa bağlı mortalitede prognostik faktörleri araştıran çalışmasında, BCG kullananlarda, nüks rölatif riskinin 0,39'a gerilediğini göstermiştir. Bu oran diğer intravezikal tedavi alanlarda 0,76, ek tedavi almayanlarda ise 1'dir (123).

### **İlerlemeyi Önleme**

Mevcut çalışmalar BCG kullanımının ilerleme oranını azalttığını desteklemektedir. Yapılacak çalışmalarda BCG'nin gerçek ilerlemeyi azaltma etkisini göstermek, ilerleme oranının düşük olması ve uzun süreli takip süreleri gerektirdiğinden çok zordur. Herr ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yüksek riskli hastalarda sadece cerrahi tedavi yapılmış hastalarla ek olarak BCG verilmiş olan hastaları karşılaştırmışlardır (124). BCG grubunda ilerleme oranı %53 iken, kontrol grubunda %95'tir. Her iki grupta da kas tutulumu ve/veya metastatik hastalık oranı eşitken, ilerlemenin gerçekleşme süresi BCG grubunda anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların %42'sine sistektomi yapılmışken BCG grubunda bu oran %26'dır. Ayrıca sistektomiye kadar geçen süre kontrol grubunda ortalama 8 ay iken, BCG grubunda ortalama 24 aydır. Toplam mortalite oranı kontrol grubunda %32, BCG grubunda %14'tür.

### **İdame Tedavi**

BCG için en uygun tedavi şeması henüz belirlenememiştir. Bir kez uygulanan 6 haftalık tedavinin yetersiz olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. İkinci 6 haftalık uygulamanın etkinliğini araştıran çalışmalarda, nüksü önlemede %25, KİS olanlarda da ortalama %30 ek fayda gösterilmiştir (125). Bazı merkezler mesanedeki immunitiyi sürdürmek amacıyla BCG'yi idame tedavi şeklinde uygulamaya çalışmışlardır. Lamm ve arkadaşlarının

çalışmasında bir gruba 6 haftalık tedavi sonrası 3, 6, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda birer hafta arayla 3 kez BCG instilasyonu uygulamıştır. Kontrol grubunda nüksüz yaşam ortalama 36,6 ayken idame tedavisi alan grupta 76,8 ay olarak tespit edilmiştir (126). Tam yanıt oranı; KİS idame tedavi grubunda %84, kontrol grubunda %68 olarak bulunmuştur. Papiller tümörü olan hastalarda ilk yılın sonunda tam yanıt oranı %87, kontrol grubunda %57'dir. Bu sonuçlara karşın hastaların yalnız %16' sı yan etkiler nedeni ile çalışmayı tamamlayabilmişlerdir.

### **Yan Etkiler**

BCG'ye bağlı yan etkiler, BCG'ye özgü olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrılır. BCG'ye özgü olmayan yan etkiler hatalı üretral kataterizasyonla ilgilidir. Bunların önlenmesi kataterin üretrayı travmatize etmeden konulmasına ve kataterizasyon sırasında idrarın steril yapıda olmasına bağlıdır.

BCG'ye özgü en sık görülen yan etkiler; abakteriyel sistit ve disüri (%80), hematüri (%40) ve subfebril ateştir (%30). Hastaların büyük kısmında görülen sistit semptomları tedaviden 2-4 saat sonra başlar, 6-10 saat arasında iyice artar ve 24-48 saat içinde geçer. Genellikle piyüri ve mikroskopik hematüri şikayetlere eşlik eder. Nadiren makroskopik hematüri de görülebilir. Tedavi sayısının artmasıyla şikayetler de artar, özellikle ikinci ve üçüncü uygulamadan sonra en üst düzeye çıkar. Semptomlar daha çabuk ortaya çıkar ve daha şiddetlidir. Böyle durumlarda tedaviyi kesmek yerine tedavi arası süreyi uzatmak veya dozu azaltmak düşünülmelidir. Asetaminofen, non-steroidal anti-enflamatuarlar, spasmolitikler semptomları gidermede genellikle yeterlidir. Rutin antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Antibiyotiğin gerekli olduğu durumlarda ise kinolon grubu, azitromisin ve doksisisiklin BCG'nin antitümör etkisini azaltacağından önerilmemektedir (127). Granümatöz prostatit hastaların %20-30'unda görülür ancak sadece %1 hastada semptomatiktir. Semptomatik hastalara 3 ay süreyle izoniazid ve rifampisin tedavisi önerilmelidir. Benzer tedavi epididimit olgularında da uygulanmalıdır. Granülomların tüm organlarda görülebileceği bildirilmektedir. Böyle bir durumda BCG tedavisi hemen kesilmeli ve üç-altı aylık üçlü tüberküloz tedavisi başlanmalıdır.

Tedavinin en şiddetli yan etkisi, sistemik BCG reaksiyonudur (BCGitis). Nadir olup BCG'nin kana karışmasıyla ortaya çıkar. Oluşmasında septisemi, immunoallerjik reaksiyon veya her ikisi bir arada rol oynar. Genelde BCG'nin endoskopik tedavi sonrasında ilk 1 hafta içinde ya da travmatik kataterizasyon sonrasında verildiğinde ortaya çıkar. Ateşin 39.5 derecenin üzerinde 12 saat veya 38.5 derecenin üzerinde 48 saatten uzun sürmesi, pnomonit, hepatit, genitoüriner sistem dışı organlarda biyopside granümatöz enflamasyon veya sepsis

bulgularının varlığı BCGitis'i düşündürmelidir. Çoğunlukla hastanede yatışı gerektirir. INH, rifampin ve etambutol' den oluşan üçlü tedavi başlanmalı ve 3-6 ay süreyle devam edilmelidir. Anti-BCG etkisinden dolayı kinolon grubu antibiyotikler de tedaviye eklenmelidir. Başarısız olunan durumlarda gecikmeden sistemik steroidlere başvurulmalıdır.

### **Kontrendikasyonlar**

- İmmun yetmezliği olan her hasta
- Gebeler
- Emziren anneler
- HIV+ hastalar
- Düşkün ileri yaş hasta ( rölatif kontrendikasyon)

### **BCG tedavisine yanıt öngörülebilir mi, BCG yanıtı sızlığı tanımı**

Son 30 yılda kasa invaze olmayan mesane tümörlerinin tedavisinde intravezikal BCG tedavisi etkin bir tedavi opsiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. TUR-MT sonrası özellikle yüksek riskli KİOMK hastalarına adjuvan tedavi olarak verilmektedir. Ancak %20-40 hastada yanıt alınamamakta ve tümör ilerlemesi gelişmektedir (122). Hangi hastaların BCG'den fayda göreceği ya da hangi hastalarda yan etkiler oluşacağı bilinemediğinden, BCG'nin bu etkilerini öngörebilecek tümör belirteçlerini saptamak önem kazanmıştır. Bu konuda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen henüz klinikte kullanıma giren bir tümör belirteci bulunamamıştır. Prediktif tümör belirteçleri tedaviye yanıtı ya da direnci, nüks ya da ilerlemeyi öngörebilecek belirteçler olarak adlandırılırlar. BCG tedavisine yanıtı öngörebilecek bir tümör belirteci bulabilmek için birçok molekül çalışılmıştır.

EAU 2013 kılavuzunda BCG yanıtı sızlığı tanımı bir tablo ile özetlenmiştir ( Tablo 8).

**Tablo 8.** EAU 2013 başarısız BCG tedavisi kategorileri

<b>BCG yanıtıslığı</b>
Takipte kasa invaziv tümör saptanması
BCG refrakter tümör saptanması
1) İlk 3 ay içinde yüksek dereceli KİOMK saptanması (BCG ile konservatif tedavi edilirse yüksek progresyon riski mevcut)
2) İlk 3-6 ay içinde CIS saptanması (eşlik eden papiller tümör olmayacak). İlk 3 ayda CIS saptanırsa hastalar ek BCG tedavisinden % 50' lere varan oranlarda fayda görebilmekte.
3) BCG tedavisi altında yüksek dereceli tümör saptanması*
BCG tedavisi sonrası yüksek dereceli tümör saptanması.*
<b>BCG intoleransı</b>
BCG indüksiyon tedavisini tamamlayamadan ciddi yan etkiler gözlenmesi

\*: BCG tedavisi sırasında ya da sonrasında gelişen düşük dereceli nüksler BCG yanıtıslığı olarak adlandırılmamaktadır.

### **p53**

p53 hücre siklusu ve apoptozis düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. P53 ekspresyonu 18 çalışmayla en fazla araştırılan biyomarker olmuştur. Yüksek ekspresyonu birkaç çalışmada rekürrense kadar geçen sürenin kısalması ile ilişkili bulunsa da (128-130), çalışmaların büyük kısmında BCG tedavisi sonrası rekürrens gelişmesiyle ilişkili olarak saptanmamıştır (131,132). Bu nedenle p53 uygun bir tümör belirteci olarak görülmemektedir.

### **Ki- 67**

Hücre proliferasyonunda rol oynayan bir nükleer protein olduğundan hücre proliferasyon indeksinin belirteci olarak kullanılmaktadır. Ki-67 yüksek ekspresyonu bazı çalışmalarda BCG tedavisi sonrası rekürrens ve rekürrense kadar geçen sürenin kısalmasıyla ilişkili bulunsa da (133,134), çok merkezli yapılan çalışmalarda ilişkisinin olmadığı da gösterilmiştir (135). Bu nedenle Ki-67 de prediktif biyomarker olarak kullanılamamaktadır.

### **Retinoblastom proteini (pRB):**

pRB ile ilgili yapılan sadece 3 çalışma vardır. Cormio ve ark. yaptığı çalışmada, BCG tedavisi almış 27 hastada pRB yüksek ekspresyonu görülmüş ve düşük hastaliksız sağkalım ve düşük ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili saptanmış (136). Park ve ark. ile Esuvaranathan ve ark.

yaptıkları çalışmalarda ise BCG tedavisi gören hastalarda pRB ile nüks ya da ilerleme ile anlamlı ilişki saptanamamış (133). Retinoblastom proteininin tümör belirteci olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **CD68 ( tümör ilişkili makrofaj):**

Tümör hücre proliferasyonunda rol oynar ve anjiogenezde görevlidir, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir. 2009 yılında Ayari ve ark. yaptığı çalışmada peritümöral alanlarda yüksek ekspresyonu saptanmış ve düşük hastaliksız sağkalım oranları ve BCG tedavisine yanıtızlıkla ilişkili olarak saptanmıştır (137). İleride uygun bir tümör belirteci olabilir ancak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Diğer hücre içi tümör belirteçleri**

- **c-erB2** epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesinden bir proto-onkogendir. Janane ve ark. yaptığı çalışmada c-erB2 ekspresyonu BCG tedavisi sonrası düşük hastaliksız sağkalım ile ilişkili olarak saptanmıştır (138).
- **p21 ve p27** siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir. Lopez ve ark. (129) yaptığı çalışmada yüksek p27 ekspresyonu düşük hastaliksız ve ilerlemesiz sağkalım ile ilişkili saptanmıştır.

Bu belirteçlerin tümü çalışmalar arasındaki tutarlılığın düşük olması nedeni ile henüz BCG tedavisine yanıtı öngörebilecek biyomarker olarak klinik kullanıma girememiştir.

**Erken sistektomi:** Erken sistektomi daha iyi klinik sonuçlar sağladığı için yüksek evre kasa invaziv olmayan mesane kanserinde radikal sistektomi uygulama zamanı bu hastaların prognozu ve genel sağkalımı için çok önemlidir çünkü zaman kaybına neden olan BCG ve kemoterapi döngüleri, tedavide gecikmeye yol açacak ve hastanın hayatını tehdit edecektir (139–141). Kasa invaze olmayan mesane tümörlü seçilmiş hastalarda erken sistektomi yapmak için ciddi nedenler bulunmaktadır:

- T1 tümörü olan ve radikal sistektomi uygulanan T1 tümörlü hastaların %27-51'inde kas invazyonu saptanmıştır.
- Yüzeysel mesane tümörü olan hastaların bir kısmında ilerleme saptanarak kas invazyonu görülmektedir.



- Tümör nüksü saptanan yüksek riskli KİOMK hastalarında, retrospektif olarak bakıldığında erken sistektomi uygulanan grupta TUR MT ve BCG tedavisi alan gruba göre daha iyi bir sağkalım oranı saptanmıştır.

Bu hastalarda radikal sistektomi kararı alınırken operasyonun riskleri, morbiditesi ve hastaların yaşam kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Yüksek ilerleme riski olan hastalara erken radikal sistektomi seçenek olarak sunulmalıdır. Bu hastalar:

- T1 yüksek dereceli, multipl ve/veya >3 cm olanlar
- T1 yüksek dereceli + KİS olanlar
- Tekrarlayan T1 yüksek dereceliler
- Prostatik üretrada T1 yüksek dereceli ve KİS olanlar
- Mikropapiller varyantlı ürotelyal karsinomu olanlardır.

### **Nestin**

Nestin, N- ve C- terminal uçları ile çevrili 300-330 aminositten oluşan oldukça sağlam alfa sarmal çekirdekler içeren büyük bir klas 6 intermediate proteindir. Nestin kısa N-terminallerine ve uzun C- terminallerine sahiptir. Nestin mitoz sırasında vimentin ayrışmasına da katkıda bulunmaktadır. Nestinin C- terminali filament gövdesinden protrüde durumdadır. Bunun sayesinde intermediate filamanlar ve mikrotübüller arasında köprü oluşturabilme özelliğine sahiptir. Nestinin molekül ağırlığı fazladır (240 kD), ve bulunduğu organdaki protein modifikasyonuna göre ağırlığı değişebilir. Birden fazla fosforilize kısımları glikozillenmiş yan zincirleri vardır ve nestinin bu fosforilize ve glikozilize formları hücre içi etki edebilmekle birlikte özel hücre tiplerinde ve beyinde fonksiyonel olarak da etki edebilmektedir. Nestin cdc 2 kinaz ve/veya siklin bağımlı kinaz 5 tarafından Thr bölgesinden fosforillenir ve mitoz bölünme esnasında mitoz ilişkili sitoplazmazmik reorganizasyonu düzenler (142).

1990 'da santral sinir sisteminde nöronal kök hücre olarak tanımlanan nestinin son zamanlarda tümör anjiogenezinde rol aldığı saptandı. Artmış nestin ekspresyonu başta santral sinir sistemi ve gastrointestinal tümörler olmak üzere çeşitli tümörlerde saptanmıştır (142). Nestin ayrıca sinir sistemi, kas ve infarkte miyokard hücrelerinde tamir mekanizmasında da rol oynamaktadır (142). Hücre iskeleti başlıca mikrofilamanlar, intermediate filamanlar (İFs); ve mikrotübüllerden oluşmaktadır. İFs altı alt gruba ayrılmaktadır bunlar da buldukları hücrelere göre isimlendirilmiştir. Epitel hücrelerinde keratin, mezenkimal hücrelerde vimentin, kas hücrelerinde desmin, nöronal hücrelerde nörofilaman ve glial hücrelerde ise

fibriler asidik protein olarak adlandırılır. Nestin santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, kas dokularında ve diğer tüm dokularda hücre bölünmesi evresinde eksprese edilmektedir. Differensiasyonun gerçekleşmesiyle birlikte nestin downregüle olur ve yerini doku spesifik İF proteinleri alır. Yüksek oranda nestin ekspresyonu oligodendroglial hücreler, ependimositler, sertoli hücreleri, enterik glialar, saç folikül hücreleri, renal glomerül podositleri, pankreasın stellate hücreleri, perisitler, optik sinir ve odontoblastlarda saptanmıştır (143-148).

Nestin ekspresyonu çeşitli tümörlerde kötü prognostik faktör olarak rapor edilmiştir. Ayrıca son zamanlarda nestin beyin tümörleri, uterin ve servikal kanserlerde, prostat kanserinde, mesane kanserinde, baş-boyun kanserlerinde, over ve testis kanserlerinde ve pankreas kanserinde bir kanser kök hücresi olarak dikkat çekmeye başlamıştır (149). Kanserli dokularda, proliferen olan vasküler endotelial hücrelerde nestin ekspresyonunun fazla oluşu nestinin tümör anjiogeneziyle ilişkili olduğunu akla getirmiştir. Bu konuda şimdiye kadarki tek detaylı çalışma gastrointestinal sistem kanserlerinde yapılabilmektedir (142).

### **TÜMÖR ANJİOGENEZİ – NESTİN**

Tümör anjiogenezi neoplazilerde proliferasyon, metastaz ve ilaç duyarlılığı açısından önemli bir faktördür. Tümör damarlanmasındaki artış tümör hücrelerinin dolaşıma geçme şansını artırmakta bu da tümör anjiogenezinin önemini ortaya koymaktadır. Yeni oluşan tümör damarlarında ya da kapillerlerde zayıf ve daha geçirgen bir bazal membran bulunmaktadır. Böylelikle tümör hücreleri bu yeni damarlara matür damarlardan daha kolay penetre olabilmektedir. Ayrıca artmış tümör damarlanması sayesinde tümör hücrelerine de daha fazla şekilde oksijen ve nutrisyon sağlanabilmektedir. Malign tümörlerde anjiogenez mikrodamar yoğunluğu olarak ölçülür bu değer meme, prostat, over, mide, kolorektal kanserler ve malign melanomda klinikopatolojik faktör ya da survey ile korrele olarak saptanmıştır (150). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda nestin ve Ki-67 ko-ekspresyonunun prostat kanserinde vasküler proliferasyon faktörü olarak kullanılabileceği gösterildi (151,152). Ayrıca prostat kanserinin kemik metastazlarındaki endotelial hücrelerinde de belirgin nestin ekspresyonu saptanmıştır (152). Bu çalışmalarda nestin hem primer hem de metastatik kanserlerde tümör anjiogeneziyle ilişkili olarak bulunmuştur. Böylelikle nestin; tümör anjiogenezini inhibe etmek amacıyla vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFr) gibi hedef olarak kullanılabilecektir.

## NESTİN ÜROLOJİK TÜMÖRLER

**Nestin – prostat kanseri:** Nestin androjen bağımsız prostat kanser serilerinde yüksek seviyede eksprese edilmişken, androjen bağımlı prostat kanserinde saptanamamıştır. Nestin karşıtı shRNA kullanılan bir çalışmada nestin ekspresyonunun azalmasıyla in vitro olarak prostat kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyonu belirgin şekilde azalmış ayrıca kanser hücrelerinin akciğere metastazı da inhibe edilmiştir (153). Bu sonuçlarla nestinin prostat kanserinde tümör kök hücre markeri olarak kullanılabilceği ortaya konulmuştur. Etki mekanizması henüz çok net olmamakla birlikte klinikte kullanılabilirliği açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Nestin – mesane tümörü:** Nestin ekspresyonunun mesane tümürlü hastalarda da arttığı gözlenmiş ve bunun kötü prognoz faktörü olabileceği düşünülmüştür (142). Üriner traktın osteoklasttan zengin undifferansiye karsinoması saptanan bir hastada yapılan immunohistokimyasal boyanmalarda CD56, nestin ve siklooksijenaz 2 (SOX-2) ekspresyonu araştırılmış, nestin ve CD 56 ekspresyonu diffüz olarak saptanmış ancak sox 2 ekspresyonuna rastlanılmamış. Aynı çalışmada differansiye ürotelyal karsinoma hücrelerinde nestin ekspresyonuna rastlanılmamış (154).

Nestin ekspresyonu mesane tümürlü hastalarda her ne kadar kötü prognostik faktör olarak adlandırılrsa da henüz mesane tümörleri üzerinde yapılmış klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

## 7.GEREÇ- YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 1990 – 2009 yılları arasında mesane kanseri nedeniyle izlenen 1780 hasta retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan BCG tedavisi görmüş T1 yüksek dereceli ürotelyal karsinomu olan çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan toplam 63 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 52'si (%82,5) erkek, 11'i (%17,5) kadındı ve 37 (%58,7) hasta 65 yaşın üstündeydi. Çalışmaya dahil olma kriterleri tablo 9'da; çalışmadan dışlama kriterleri ise tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 9. Çalışmaya dahil olma kriterleri**

- 1990 – 2009 yılları arasında tanı almış olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Primer olan ve histopatolojik olarak T1 yüksek dereceli değişici epitel karsinom ± KİS olan hastalar
- Histopatolojik olarak T1 yüksek dereceli değişici epitel karsinomu olan ve BCG tedavisi almış olan hastalar
- Başka bir malignitesi olmayan hastalar

**Tablo 10. Çalışmadan dışlama kriterleri**

- BCG dışında intrakaviter tedavi almış olanlar,
- Histopatolojisi değişici epitel karsinomu dışında olan hastalar,
- T1 yüksek dereceli mesane tümörü haricindeki mesane tümörlü hastalar,
- Başka bir nedenle pelvik radyoterapi almış hastalar,
- Daha önceden mesanesinde tümör dışında interstisyel sistit gibi nonspesifik enflamatuvar bir hastalığı olan hastalar,
- 1990'dan önce ya da 2009'dan sonra tanı alan hastalar

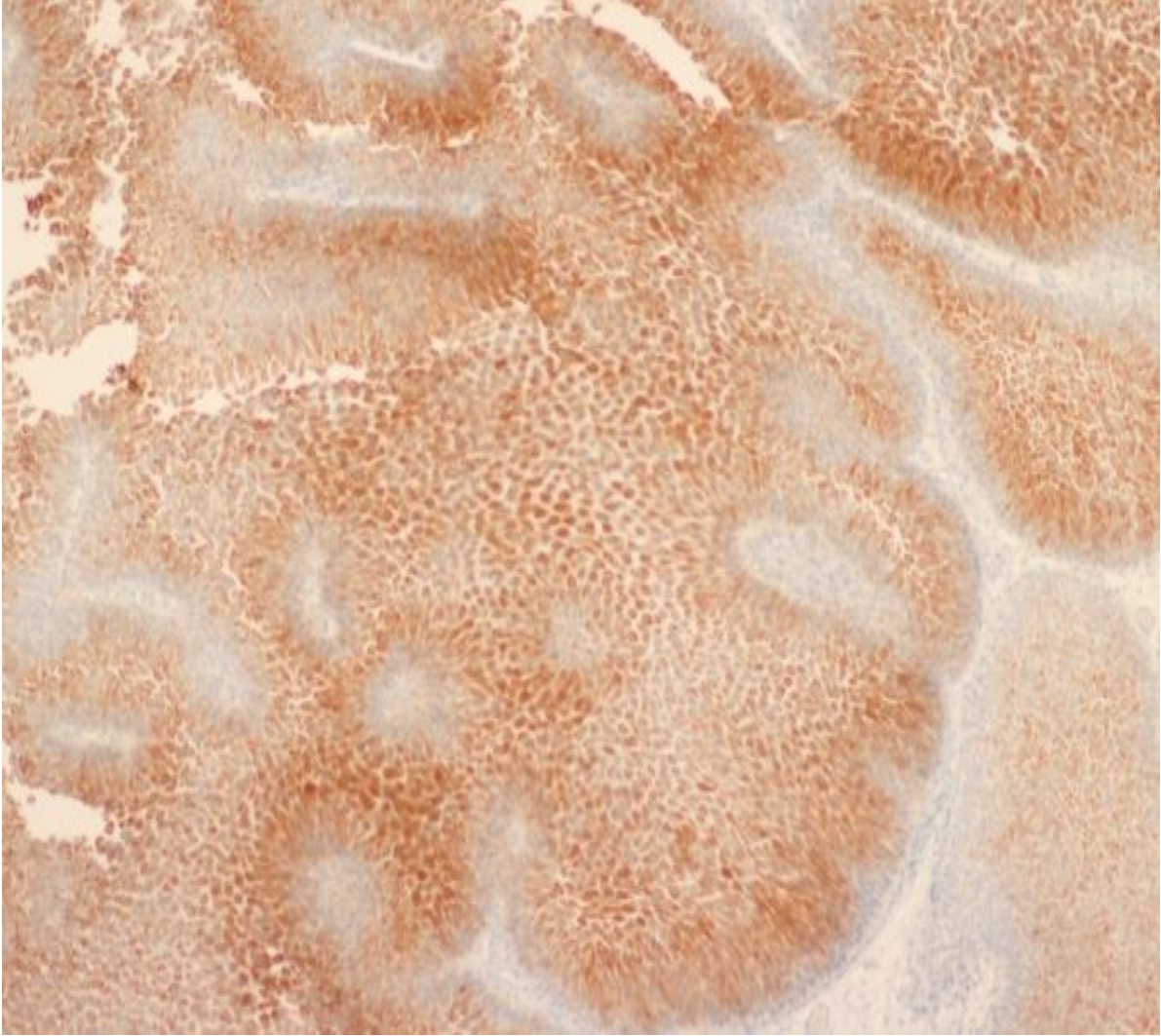
Yapılan tetkikler sonucu mesanede kitle saptanan hastalara beyaz ışık sistoskopi yapıldı. Sistoskopi esnasında saptanan tümöral oluşumlar rezeke edildi ve şüpheli alanlardan biyopsi alındı. Tümör tabanından derin doku örnekleme yapıldı. Koterizasyonun ardından dokular ayrı ayrı formol içine konuldu, tümör özellikleri (yeri, boyutu, sayısı) belirtilerek patolojiye gönderildi. Patoloji sonucu olarak T1 yüksek dereceli ürotelyal karsinom olarak gelen hastalara 6 kür BCG indüksiyon tedavisi uygulandı. Nüks ve ilerleme açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalara idame BCG tedavisi uygulandı (6). BCG' nin BCG Immucyst formu kullanıldı. Bir flakon BCG sulandırıldı ve 50 cc serum fizyolojik ile karıştırılarak 10 F nelaton sonda yardımıyla intrakaviter olarak uygulandı. Hastalardan her BCG uygulaması öncesinde tam idrar tahlili ve idrar kültürü görüldü. Hastaların takiplerinde ilk 2 yıl 3 ay, sonraki 3 yılda 6 ay ve daha sonra 12 ay aralıklarla kontrol sistoskopileri yapıldı. Kontrol sistoskopilerinde mesane kanseri saptanması rekürrens kabul edildi. Kas invazyonuna ilerleme ve metastaz varlığı ilerleme olarak tanımlandı.

#### **İmmunhistokimyasal inceleme:**

Çalışma kapsamına alınan olgulara ait hematoksilen-eosin (H&E) boyalı preparatlar arşivden çıkarılarak 2004 WHO sınıflamasına göre yeniden derecelendirildi (BT ve KY) (49). Olgulara ait parafin bloklardan immünohistokimyasal boyama için lizinli lama boş kesitler alındı. Nestin antikoru (Bioss, bs-0006R, 1:100 dilution, USA) için immünohistokimyasal boyama standart streptavidin-avidin immünperoksidaz yöntemine göre yapıldı. Kesitler deparafinize ve hidrate edildi. Endojen peroksidaz aktivitesi oda sıcaklığında 10 dakikada %0,3'lük hidrojen peroksit kullanılarak bloke edildi. Kesitler daha sonra epitop geri alabilmek için bir mikrodalga fırında sitrat tamponu (0.01 mol / L, pH 6) içinde ısıtıldı (700 W, 10 dakika boyunca 3 kez) ve 20 dakika boyunca soğuması için oda sıcaklığında bırakıldı. Primer antikor 30 dakika boyunca TRIS tamponu içinde yıkandı. Bağlanmış antikor ve streptavidin peroksidaz kompleksi (İnvitrogen, Histostain Plus, 85-8943, USA) 10 dakika boyunca art arda ilave edildi ve TRIS tamponu içinde yıkandı. Peroksidaz aktivitesi 5 dakika boyunca uygulanan 3,3'-diaminobenzidinetetrachlorur (DAB) (Sigma Chemical Co, St. Louis, Missouri, U.S.A ) ile görüntülendi. Kesitlere Mayer's hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı. Astrositom kesitleri pozitif kontrol amaçlı simültane olarak boyandı. Negatif kontrol ise primer antikor inkübasyonu atlanarak yapılan boyama sayesinde sağlandı. Kesitlerdeki bütün tümör dokuları immünohistokimyasal değerlendirme için seçildi. Tümör hücrelerinin sitoplazmik ekspresyonları skorlandı. Nestin ekspresyonu yarı kantitatif olarak skorlandı, buna göre; 0: boyanma yok, 1: %0-10 boyanma, 2: %10-50 boyanma, 3: %50'den fazla boyanma (resim 1)

olarak dört gruba ayrıldı. Yüzdeler en az yüzde 10 büyük büyütme alanında ortalama değer hesaplanarak belirlendi (155). Çalışmamızda boyanma paternlerinden 3 numaralı patern nestin (+); 0,1 ve 2 numaralı paternler nestin (-) olarak değerlendirildi.

**Resim 1:** Nestin ekspresyonu skor 3; %50'den fazla boyanma (nestin +)



### **İstatiksel İncelemeler:**

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 15,0 istatistik programı kullanıldı. Veri yüzde, dağılım, ortalama, standart sapma ve medyan değerleri ile özetlendi. Fisher Kesin Test ve Ki Kare testleri uygulandı. Anlamlılık açısından p değerinin  $p < 0.05$  olması esas alındı.

## **8.BULGULAR**

Hastaların yaşı 46 ile 89 arasında değişmekte olup ortalama yaş 67  $\pm$ 9,47 idi. Median takip süresi 25 (3–191) aydı. Rekürrens ve ilerlemeye kadar geçen median süre sırasıyla 7 (2–41) ay ve 4 (3–33) ay olarak tespit edildi. Rekürrens gelişmeyen hastalarda median takip süresi 25 (3-191) ay idi. Takip sırasında 29 (%46) hastada nüks, 8 (%12,6) hastada ilerleme saptanırken, 2 (%3,1) hasta hastalığa bağlı nedenlerle öldü. İlerleme saptanan 3 hastaya radikal sistektomi uygulandı, 1 hastaya radyoterapi ve kemoterapi, 1 hastaya sadece kemoterapi, 1 hastaya da sadece radyoterapi uygulanırken 2 hasta ilerleme sonrası takipten çıktı. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri tablo 11’de verilmektedir.

**Tablo 11.** Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristikleri

<b>Parametreler</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Hasta sayısı</b>	63	100
Erkek	52	82,5
Kadın	11	17,5
<b>Yaş</b>		
<65	26	41,3
>65	37	58,7
<b>Tümör sayısı</b>		
Soliter	28	44,5
Multipl	35	55,5
<b>Eşlik eden KİS</b>		
Var	19	30,2
Yok	44	69,8
<b>Tümör boyutu</b>		
<3 cm	36	57,1
>3cm	27	42,9
<b>Nüks</b>		
Var	29	46,1
Yok	34	53,9
<b>İlerleme</b>		
Var	8	12,7
Yok	55	87,3
<b>Sağkalım</b>		
Sağ	61	96,9
Ex	2	3,1



Çalışmaya dahil edilen 63 T1 yüksek dereceli ürotelyal karsinom olan ve BCG tedavisi uygulanmış hastaların dokularında nestinle boyama özelliklerine bakıldığında; 33' ü (%52,3) nestin (+); 30'u (%47,7) nestin (-) (4 olguda 0, 10 olguda +1, 16 olguda +2) olarak değerlendirildi.

Nestin (+) ve nestin (-) olan hastalar karşılaştırıldığında, eşlik eden karsinoma in situ varlığı, tümör sayısı, tümör boyutu, yaş ve cinsiyet gibi parametrelerde anlamlı bir fark saptanmadı.

Nestin (+)' liği olan hastalarda daha fazla rekürrens geliştiğini saptadık ( $p=0,014$ ) (Tablo12).

Klinik ve patolojik parametrelerin rekürrens üzerinde olan etkisine baktığımızda tümör sayısı, tümör boyutu, yaş, cinsiyet ve eşlik eden KİS'in rekürrensle olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını saptadık (Tablo12).

Nestin (+)' liğinin ilerlemeyi öngörmede istatistiksel olarak etkili olmadığını gördük ( $p=0.710$ ) (Tablo 13). Klinik ve patolojik parametrelerin ilerleme üzerinde olan etkisine baktığımızda tümör sayısı, tümör boyutu, yaş, cinsiyet ve eşlik eden KİS'in ilerlemeyle olan ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığını saptadık (Tablo 13).

Nestin ekspresyonunun nüksü öngörmedeki duyarlılığı %68,9 ve özgüllüğü ise %61 olarak hesaplandı.

**Tablo 12.** Klinik parametrelerin ve nestin ekspresyonunun nüksle olan ilişkisi

	<b>Nüks yok</b>	<b>Nüks var</b>	<b>Toplam</b>	<b>*P değeri</b>
<b>KİS var</b>	10 (%52,6)	9 (%47,4)	19 (%100)	<b>P=0,889</b>
<b>KİS yok</b>	24 (%54,5)	20 (%45,5)	44 (%100)	
<b>Tümör boyutu &lt;3cm</b>	19 (%52,8)	17 (%47,2)	36 (%100)	<b>P=0,827</b>
<b>Tümör boyutu &gt;3cm</b>	15 (%55,6)	12 (%44,4)	27 (%100)	
<b>Soliter</b>	18 (%64,3)	10 (%35,7)	28 (%100)	<b>P=0,142</b>
<b>Multipl</b>	16 (%45,7)	19 (%54,3)	35 (%100)	
<b>Erkek</b>	29 (%55,8)	23 (%44,2)	52 (%100)	<b>P=0,533</b>
<b>Kadın</b>	5 (%45,5)	6 (%54,5)	11 (%100)	
<b>Yaş &lt;65</b>	13 (%50)	13 (%50)	26 (%100)	<b>P=0,596</b>
<b>Yaş &gt;65</b>	21 (%56,8)	16 (%43,2)	37 (%100)	
<b>Nestin +</b>	13 (%39,4)	20 (%60,6)	33 (%100)	<b>P=0,014</b>
<b>Nestin -</b>	21 (%70)	9 (%30)	30 (%100)	

\* Ki kare testi

**KİS: Karsinoma in situ**

**Tablo 13.** Klinik parametrelerin ve nestin ekspresyonunun progresyon ile olan ilişkisi

	<b>İlerleme yok</b>	<b>İlerleme var</b>	<b>Toplam</b>	<b>*P değeri</b>
<b>KİS var</b>	18 (%94,7)	1 (%5,3)	19 (%100)	<b>P=0,417</b>
<b>KİS yok</b>	37 (%84,1)	7 (%15,9)	44 (%100)	
<b>Tümör boyutu &lt;3cm</b>	33 (%91,7)	3 (%8,3)	36 (%100)	<b>P=0,272</b>
<b>Tümör boyutu &gt;3cm</b>	22 (%81,5)	5 (%18,5)	27 (%100)	
<b>Soliter</b>	25 (%89,3)	3 (%10,7)	28 (%100)	<b>P=0,723</b>
<b>Multipl</b>	30 (%85,7)	5 (%14,3)	35 (%100)	
<b>Erkek</b>	46 (%88,5)	6 (%11,5)	52 (%100)	<b>P=0,620</b>
<b>Kadın</b>	9 (%81,8)	2 (%18,2)	11 (%100)	
<b>Yaş &lt;65</b>	24 (%92,3)	2 (%7,7)	26 (%100)	<b>P=0,452</b>
<b>Yaş &gt;65</b>	31 (%83,8)	6 (%16,2)	37 (%100)	
<b>Nestin +</b>	27 (%90)	3 (%10)	30 (%100)	<b>P=0,710</b>
<b>Nestin -</b>	28 (%84,8)	5 (%15,2)	33 (%100)	

\*: Fisher exact testi

**KİS:** karsinoma in situ

## 9.TARTIŞMA-SONUÇ

Mesane tümörleri oldukça geniş ve heterojen bir grup olarak karşımıza çıkmaktadır. Mesane tümörünün biyolojik davranışının nasıl olacağı bugün için bilinmemektedir. Prognozu önceden tahmin edebilmek için prognostik belirteçlerle ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çalışılan bu prognostik faktörler büyük oranda daha önce tanımlanan ve prognozu belirlemede kısıtlı yarar sağlayan klasik prognostik faktörlerle karşılaştırılmaktadır. Bu çalışmaların ortak noktası mesane tümörlerinin biyolojik davranışını anlayabilmek, tahmin edebilmek ve buna göre en az morbidite ve mortalite ile uygun tedaviyi hastaya sunabilmektir.

Yüzeyel mesane tümörleri adı altında yer alan pT1 tümörler tedavileri oldukça sıkıntılı grubu oluştururlar. pT1 tümörler değerlendirildiğinde, bir tarafta TUR sonrası intrakaviter tedavilere cevap veren diğer tarafta daha agresif tedavi ve takibin gerektiği hastalardan oluşan heterojen bir popülasyonu ifade eder. pT1 tümörler genelde yüksek dereceli tümörlerdir. Sadece transüretral rezeksiyon yapılan ve intravezikal tedavi verilmeyen yüksek dereceli pT1 lezyonların % 80'inde nüks ve % 50'sinde progresyon saptanmaktadır (3).

Son 30 yılda kasa invaze olmayan mesane tümörleri (KİOMT)'nin tedavisinde intravezikal BCG tedavisi etkin bir tedavi opsiyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. TUR-MT sonrası özellikle yüksek riskli KİOMT hastalarına adjuvan tedavi olarak verilmektedir. Hastaların %20-40'ında yanıt alınmamakta ve tümör progresyonu gözlenebilmektedir (122). Hangi hastaların BCG'den fayda göreceği ya da hangi hastalarda yan etkiler oluşacağı bilinemediğinden, BCG etkinliğini öngörebilecek tümör belirteçlerini saptamak önem kazanmıştır ve birçok molekül çalışılmıştır. Bu belirteçlerden biri olan p53, hücre siklusu ve apoptozisin düzenlenmesinde rol oynayan bir proteindir. P53 ekspresyonu 18 çalışmayla en fazla araştırılan belirteç olmuştur. P53 yüksek ekspresyonu birkaç çalışmada nükse kadar geçen sürenin kısalması ile ilişkili bulunsa da (128-130,156), çalışmaların büyük kısmında BCG tedavisi sonrası nüks gelişmesiyle ilişkisi gösterilmemiştir (131,132). Bu nedenle p53 uygun bir tümör belirteci olarak kabul görmemiştir. Ki-67, hücre proliferasyonunda rol oynayan bir nükleer protein olduğundan hücre proliferasyon indeksinin belirteci olarak kullanılmaktadır. Ki-67'nin yüksek ekspresyonu bazı çalışmalarda BCG tedavisi sonrası nükse kadar geçen sürenin kısalmasıyla ilişkili bulunsa da (133,134), çok merkezli yapılan başka çalışmalarda ilişkisinin olmadığı da gösterilmiştir (135). Bu nedenle Ki-67 de prediktif biyomarker olarak kullanılamamaktadır. Retinoblastom proteini (pRB) ile ilgili yapılan sadece 3 çalışma vardır. Cormio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BCG tedavisi almış 27 hastada yüksek oranda pRB ekspresyonu saptanmıştır. pRB'nin yüksek ekspresyonu

düşük hastalısız sağkalım ve düşük progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (136). Park ve ark. ile Esuvaranathan ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise BCG tedavisi gören hastalarda pRB ile nüks ya da progresyon ile anlamlı ilişki saptanamamıştır (133). Retinoblastom proteininin tümör belirteci olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

CD68 (tümör ilişkili makrofaj) tümör hücre proliferasyonunda rol oynar ve anjiogeneizde görevlidir, invazyon ve metastaz ile ilişkilidir. 2009 yılında Ayari ve ark. yaptığı çalışmada peritümöral alanlarda yüksek ekspresyonu saptanmış ve düşük hastalısız sağkalım oranları ve BCG tedavisine yanıtızlılıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (137). İleride uygun bir tümör belirteci olabileceğini destekleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. C-erB2 epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesinden bir proto-onkogendir. Janane ve ark. yaptığı çalışmada c-erB2 ekspresyonu BCG tedavisi sonrası düşük hastalısız sağkalım ile ilişkili olarak saptanmıştır (138). P21 ve p27 siklin bağımlı kinaz inhibitörleridir. Lopez ve ark. (129) yaptığı çalışmada yüksek p27 ekspresyonu düşük hastalısız ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Bütün bu belirteçler, ilgili çalışmalar arasındaki tutarlılığın düşük olması nedeni ile henüz BCG tedavisine yanıtı öngörebilecek haberciler olarak klinik kullanımda yerini alamamıştır.

Yakın takip ve yoğun intravezikal tedavilere rağmen yüksek dereceli pT1 tmrl hastaların uzun dönemde % 53' kas invaziv hale gelmekte ve 1/3' hastalık nedeniyle ölmektedir (5). pT1 tümörlerin bu kötü prognostik özellikleri ele alındığında özellikle son dönemlerde erken sistektomi seçeneği üzerinde durulmaya başlanılmıştır. Erken sistektomi daha iyi klinik sonuçlar sağladığı için yüksek dereceli kasa invaziv olmayan mesane kanserlerinde radikal sistektomi uygulama zamanı bu hastaların prognozu ve genel sağkalımı için çok önemlidir. Zaman kaybına neden olan BCG ve kemoterapi döngüleri, tedavide gecikmeye yol açabilir ve hastanın hayatını tehdit edebilir (139–141). Kasa invaze olmayan mesane tmrl seçilmiş hastalarda erken sistektomi yapmak için ciddi nedenler bulunmaktadır. pT1 tümörü olan ve radikal sistektomi uygulanan hastaların %27-51'inde kas invazyonu saptanmıştır (141). Tümör nüksü saptanan yüksek riskli KİOMK hastalarında, retrospektif olarak bakıldığında erken sistektomi uygulanan grupta TUR MT ve BCG tedavisi alan gruba göre daha iyi bir sağkalım oranı saptanmıştır. Bu hastalarda radikal sistektomi kararı alınırken operasyonun riskleri, morbiditesi ve hastaların yaşam kalitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Progresyon riski yüksek olan hastalara (T1 yüksek dereceli, multipl ve/veya >3 cm olanlar, T1 yüksek dereceli + KİS olanlar, tekrarlayan T1 yüksek dereceliler, prostatik üretrada T1 yüksek

dereceli ve KİS olanlar, mikropapiller varyantlı ürotelyal karsinomu olanlar) erken radikal sistektomi seçenek olarak sunulmalıdır.

Eşlik eden KİS, tümör sayısı ve tümör boyutu gibi klinik prognostik faktörler çalışmamızda irdelenmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda eşlik eden KİS varlığının nüks ve progresyonu öngörmede önemli parametre olduğu gösterilmiştir (6,165). Patrik ve arkadaşları 121 pT1 mesane kanserli hasta grubunda yaptıkları çalışmada eşlik eden KİS varlığının progresyonda artışa neden olduğunu saptamışlardır (166). Bu verilerin aksine pT1 hasta grubunda eşlik eden KİS varlığının prognostik önemini sağlamadığını gösteren çalışmalar da vardır (167–169). Herr ve arkadaşları tarafından 352 pT1 hasta grubunda yapılan analiz sonucunda eşlik eden KİS varlığının nüks ve progresyonu ön görmede etkili olmadığı saptanmıştır (168). Kang ve arkadaşları tarafından yapılan 118 pT1 tümörlü hasta grubunda da benzer sonuçlar alınmıştır (167). Benzer olarak çalışmamızda eşlik eden KİS varlığının nüks ( $p=0,889$ ) ve progresyonu ( $p=0,417$ ) öngörmede etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Tümör boyutunun tümör nüksü ve progresyonu ile olan ilişkisi pek çok araştırmaya konu olmuştur (8,16). Farklı tümör boyutları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kasa invaziv olmayan mesane tümörlerinin 0-2,5 cm, 2,5-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olarak gruplandırıldığı bir çalışmada, 2 yıllık nüks ve progresyon oranları sırasıyla %29, %49 ve %62 olarak bulunmuştur (66). Boyut ve progresyon ilişkisinin incelendiği 2 ayrı çalışmadan birincisinde tümörler 0-1,5 cm, 1,5-2,9 cm arası, 3cm ve üstü; ikincisinde 0-4,9 cm ve 5 cm'den büyük olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (56). İlk çalışmadaki progresyon oranları %9, %19 ve %22; ikinci çalışmada ise %9 ve %35 olarak saptanmıştır. pT1 hasta grubunda yapılan çalışmada tümör boyutu ile nüks ve progresyon arasında doğrudan bir ilişki olduğu anlaşılmıştır (167). Çalışmamızda tümör boyutu >3cm' den büyük olan hastalarda daha fazla nüks ve progresyon saptanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p=0,827$ ;  $p=0,272$ ).

Mesane kanserli hastalarda tümör sayısı, nüks (6,65,66,165,167) ve progresyon (6,55,56,168) oranlarını değiştirebilmektedir. pT1 hasta gruplarında farklı sonuçlar saptanmıştır. Herr ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tümör sayısının (tek-multip) progresyonda etkili olduğu (168), Kang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tümör sayısının (4 üstü ve altı) nüksü ön görmede etkili olduğu, progresyona etki göstermediği saptanmıştır (167). Çalışmamızda pT1 hastalarda tümör sayısının (soliter ve multip) nüks ve progresyonda etkili olduğu gözlemledik. Ancak bu etki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (sırasıyla  $p=0,142$ ;  $p=0,723$ ). Yaş ve cinsiyet parametrelerine baktığımızda diğer çalışmalardaki sonuçlara benzer olarak nüks ve progresyonda etkili olmadığını saptadık (167,168).

Anjiogenezin tümör büyümesinde önemli bir yere sahip olmasından yola çıkılarak vasküler proliferasyonun kantitatif ölçümünün tümör nüks ve progresyonunu saptamada etkili olabileceği düşünülmüş ve bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Anjiogenez mevcut damar ağından yeni kılcal damarların oluşmasıdır. Bu işlem fibroblast büyüme faktörü gibi anjiogenez uyaranları ve çeşitli anjiogenez inhibitörleri tarafından düzenlenmektedir. Tümördeki anjiogenez derecesi bizlere önemli prognostik bilgiler sunmaktadır. Anjiogenez derecesini saptayabilmek için çeşitli yöntemlere başvurulmuştur. Bunlardan biri olan trombosit/endotelyal adezyon molekülü olarak da bilinen anti CD31 antikoru endotelyal hücrelerde eksprese edilmektedir ve en duyarlı ve spesifik endotelyal belirleyici olarak gösterilmektedir (157).

Tümör anjiogenezini ortaya koyan bir diğer belirteç de mikrodamar yoğunluğudur (MVD). Yüksek mikrodamar yoğunluğu invaziv mesane kanserlerinde preoperatif lenf nodu metastazını ve tümör nüksünü öngörmeye etkili olarak bulunmuştur (158). Dickinson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada yüksek mikrodamar yoğunluğu artmış nüks ve düşük sağkalım ile ilişkili olarak bulunmuştur (157). Özer ve ark. yaptığı bir çalışmada ise yüksek dereceli pT1 ürotelyal karsinomlarda nüks ve progresyonun daha fazla olduğu grupta anjiogenetik aktivite anlamlı olarak fazla saptanmıştır (159). Yapılan başka bir çalışmada BCG tedavisi uygulanmış pT1 yüksek dereceli ürotelyal karsinom olan 28 hastada anjiogenezin prognostik önemi araştırılmıştır. Vasküler endotel, CD34 vasıtasıyla işaretlenerek anjiogenez miktarı ölçülmüş ve yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde artmış mikrodamar dansitesi BCG tedavisi sonrası nüks gelişiminde bağımsız belirleyici olarak saptanmıştır (160).

Pradeep ve ark. yaptığı çalışmada da anjiogenezde önemli rol oynayan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri 1-2 (VEGFR 1-2)'nin yüksek ekspresyonu mesane tümörlü hastalarda kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (161). Her ne kadar anjiogenezin tümör büyümesi, invazyonu ve metastazı ile ilişkisi gösterilse de bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Yüzeysel mesane tümörlü hastaları içeren bir çalışmada pTa ve pT1 tümörlü hastalar ayrı ayrı araştırıldığında artmış mikrodamar yoğunluğu her iki grupta da yüksek tümör derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca pTa tümörlerde KİS varlığında daha fazla mikrodamar yoğunluğuna rastlanılmıştır. Ancak tümör nüks ve progresyonunu öngörmeye etkili olmadığı saptanmıştır (162).

BCG tedavisi sonrası nüks ve progresyonu öngörmeye henüz klinikte kullanıma girmiş bir belirleyici bulunmamaktadır. Anjiogenezin pT1 yüksek dereceli mesane kanserindeki önemi göz önüne alındığında, anjiogenez ilişkili bir protein olan nestinin bu çalışma kapsamına

alınan hasta grubundaki olası rolü araştırılmıştır. Nestin 1990 'da santral sinir sisteminde nöronal kök hücre olarak tanımlanmıştır. Artmış nestin ekspresyonu başta santral sinir sistemi ve gastrointestinal tümörler olmak üzere çeşitli tümörlerde saptanmış ve kötü prognostik faktör olarak rapor edilmiştir (142). Ayrıca son zamanlarda nestin beyin tümörleri, uterin ve servikal kanserlerde, prostat kanserinde, mesane kanserinde, baş-boyun kanserlerinde, over ve testis kanserlerinde ve pankreas kanserinde bir kanser kök hücresi olarak dikkat çekmeye başlamıştır (142). Nestin androjen bağımsız prostat kanser serilerinde yüksek seviyede eksprese edilmişken, androjen bağımlı prostat kanserinde saptanmamıştır. Nestin karşıtı shRNA kullanılan bir çalışmada nestin ekspresyonunun azalmasıyla in vitro olarak prostat kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyonu belirgin şekilde azalmış ayrıca kanser hücrelerinin akciğere metastazında da azalma saptanmıştır (153). Bu sonuçlarla nestinin prostat kanserinde tümör kök hücre markeri olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.

Mesane kanserlerinde kök hücre araştırılması yapılan bir sitogenetik çalışmada, 2006-2008 yılları arasında yeni tanı alan mesane kanserli hastalar ele alınmıştır. Bu hastalarda dokuların epigenetik olarak araştırılmasının yanında immunohistokimyasal yöntemle nestin, CD133, embriyonik kök hücrenin en önemli transkripsiyon faktörü olan Oct-3/4 ve sitokeratin boyanmaları araştırılmıştır. Nestin, CD133, Oct-3/4 tüm hastalarda (+) olarak saptanmışken sitokeratin sadece %5-10 hastada (+) olarak saptanmıştır (164). Nestin ekspresyonunun mesane kanseri kök hücrelerinde görülmesi, bu proteinin mesane kanserinde rolü olabileceğini desteklemektedir. Üriner sistemin osteoklasttan zengin undifferansiye karsinomu saptanan bir hastada immunohistokimyasal olarak CD56, nestin ve SOX-2 ekspresyonu araştırılmış, nestin ve CD 56 ekspresyonu diffüz olarak saptanmış ancak SOX-2 ekspresyonuna rastlanılmamıştır. CD 56 ve nestin ko-ekspresyonu olan hastalarda daha fazla progresyon saptanabileceği ve bu iki belirtecin prognozu öngörmede etkili olabileceği düşünülmüştür (154). Nestin ekspresyonu mesane tümörlü hastalarda her ne kadar kötü prognostik faktör olarak adlandırılrsa da henüz mesane tümörleri üzerinde yapılmış klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastaların %52,3'ünde nestin ekspresyonu pozitif; %47,7'sinde ise nestin ekspresyonu negatif olarak saptandı. Hastaların %46,1'inde nüks gelişti. Nüks gelişen olguların %68,9'unda nestin pozitifliği saptanırken, nüks gelişmeyenlerde bu oran %38,2 idi. Nestin (+) olan hastaların %60,6'sında nüks saptandı. Nestin (+) ve nestin (-) olan hastalar karşılaştırıldığında, nestin (+) olan grupta nüks oranlarının nestin (-) olan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu saptandı (p=0,014). Bu sonuçlar eşliğinde nestin ekspresyonu gösteren olgularda nüks gelişimi BCG etkinliğinin azalmasına bağlı



olabilir. Yani nestin ekspresyonu BCG etkinliğini olumsuz yönde etkileyen bir faktör gibi görünmektedir. Böylece nestin ekspresyonu gösteren olgular azalmış BCG etkinliği olasılığına karşı radikal tedavilere daha erken yönlendirilebilir, daha yakın takip edilebilir ve gereksiz BCG tedavisi döngülerinden kurtarılabilir. Diğer taraftan progresyon gösteren olguların sadece %37,5'inde nestin pozitifliği mevcuttu. Nestin (+) ve nestin (-) olan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında progresyon açısından istatistiksel olarak bir fark yoktu ( $p=0.710$ ). Dolayısıyla nestin ekspresyonunun bu grup hastada progresyonu öngörmede etkisi yok gibi görünmektedir.

Retrospektif çalışmamızda çeşitli kısıtlılık ve eksikler mevcut olup sonuçlar değerlendirilirken dikkat edilmesinde fayda vardır. Hasta sayımız azdır. Eşlik eden KİS, tümör sayısı ve tümör boyutu gibi klinik prognostik faktörlerin çalışmamızda anlamlı bir etkisinin bulunmamasını olgularımızın zaten yüksek riskli hasta grubuna giren pT1 yüksek dereceli mesane kanserlerinden oluşmasına bağlayabiliriz. Ayrıca tüm operasyonlar aynı cerrah tarafından yapılmamıştır.

## **SONUÇ**

Nüksü öngörmede etkinliği olduğu görünen nestin ekspresyonu ürotelyal karsinom tümörögenезisinin erken döneminde potansiyel bir role sahip gibi görünmektedir. Diğer taraftan nestin ekspresyonu tümörögenезin ileri evresi olan progresyonu öngörmede katkı sağlamıyor gibi görünmektedir. Bu grup hastalarda gelişen progresyon anjiogenez ilintili nestin dışındaki diğer faktörlere bağlı olabilir. Sonuç olarak nestin ekspresyonu gösteren mesane tümürlü hastaların radikal tedavilere daha erken yönlendirilebileceğini, daha yakın takip edilebileceğini ve gereksiz BCG tedavisi döngülerinden kurtarılabilceğini düşünmekteyiz. Ancak daha çok sayıda hastanın katılarak yapılacağı geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 10.Kaynaklar

- 1.Jemal A, Siegel R,Ward E, et al. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225–249.
- 2.Hendricksen K, Witjes JA. Treatment of intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *Eur Urol*. 2007 supp 6: 800-808
- 3.Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 429-433.
- 4.Huncharek M, Kupelnick B. The influence of intravesical therapy on progression of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a metaanalytic comparison of chemotherapy versus bacilli Calmette-Guerin immunotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 522-528.
- 5.Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15 year outcome. *J Urol*. 1997; 158: 62- 66
- 6.Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466–475.
- 7.Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*.2005;66:64-74
- 8.Shariat SF, Karam JA, Lerner SP. Molecular markers in bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2008;18:1–8.
- 9.Bryan RT, Zeegers MP, James ND,et al. Biomarkers in bladder cancer. *BJU Int*. 2010 ;105:608-13.
10. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27:289–293.
11. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK .Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program .*The Oncologist*, 2003; 8: 541–552
12. [Zeegers MP](#), [Tan FE](#), [Dorant E](#), et al. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. [Cancer](#). 2000;89:630-9.
13. [Brennan P](#), [Bogillot O](#), [Cordier S](#),et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. [Int J Cancer](#). 2000;86:289-94.

14. Hoffmann D, Masuda Y, Wynder EL Alpha-naphthylamine and beta-naphthylamine in cigarette smoke. *Nature* 1969;221:255–256
15. Partrianakos C, Hoffmann D. On the Analysis of Aromatic Amines in Cigarette Smoke. *J Anal Toxicol.* 1979;3:150-154
16. Spruck 3rd CH, Rideout 3rd WM, Olumi AF, Ohneseit PF, Yang AS, Tsai YC, et al. Distinct pattern of p53 mutations in bladder cancer: Relationship to tobacco usage. *Cancer Res.* 1993;53,1162–1166.
17. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health.* 1991; 46.6–15.
18. Bedwani R, Renganathan E, El Kwahsky F, et Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer.* 1998 77(7):1186–1189.
19. Ross AG, Bartley PB, Sleight AC, et al. Schistosomiasis. *N Engl J Med.* 2002;346:1212 -20.
20. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995;63:1–6.
21. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000;88.398–406.
22. Levine LA, Richie JP: Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol* 1989; 141:1063.
23. Bahs MR, Scmahl D: Prevention of urinary bladder tumors in cyclophosphamid-treated rats by additional medication with mesna and dimesna. *Cancer* 1983; 51:606.
24. Bates M.N, Rey O.A, Biggs M.L, et al. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Amer J Epidemiol;* 2004:159:381-9.
25. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *British Journal of Urology* 1993;71:274-278.
26. Moore LE, Smith AH, Clarence E, et al. Arsenic related chromosomal alterations in bladder tumors. *JNCI* 94(22):1688-96, 2002
27. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn I (Eds). *World Health Organization classification of tumors. Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, IARCC Pres, 2004.

28. Epstein JI; Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK: The Bladder Consensus Conference Committee. The World Health Organization/International Society of Urologic Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-1448.
29. World Health Organization. Histological typing of urinary bladder tumours. International classification of tumours, no. 10, 2nd ed. Geneva. 1999
30. Kutsal Yörükoğlu. [Mesane tümörü patolojisi](#). *Üroonkoloji Bülteni* 2006;3: 003-009
31. Cheng L, Darson M, Cheville JC, Neumann RM, Zincke H, Nehra A, Bostwick DG. Urothelial papilloma of the bladder. Clinical and biologic implications. *Cancer* 1999; 86: 2098-2101.
32. Witjes JA, vanBalken MR, van de Kaa CA. The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 1997; 158: 1500- 1505.
33. Cheng L, Neumann RM, Bostwick DG. Papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. Clinical and biologic implications. *Cancer* 1999; 86: 2102-2108.
34. Campbell PA, Conrad RJ, Campbell CM, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: reliability of diagnosis and outcome. *BJU Int* 2004;93:1228–1231
35. Edward M. Messing, MD: Urothelial Tumors of the Bladder; *Campbell-Walsh Urology*, ed 9, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2007, vol 3, pp: 2407-2446.
36. Bahnsen RR. Squamous cell carcinoma of bladder. *J Urol* 1997;157:2115.
37. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol*. 1997 ;158:393-399
38. Hassan Abol-Enein, Bruce R. Kava, and Adrienne J.K. Carmack. Nonurothelial cancer of the bladder. *Urology* 2007;69:93-104.
39. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr: Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res.* 1988;48:3853-5.
40. Culp DA. The histology of the extrophied bladder. *J Urol* 1964;91:538-48.
41. Mostofi FK, Thompson RV, Dean AL. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1955;8:741.

42. Vergos M, Messina MH, Lhomme Desages B, Chapuis O. Le cancer de l'ouraque-une forme rare des tumeursde vessie. *J Urol* 1992;98:56-9.
43. Sobin LH, Gosporodiwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 262-265.
44. Juan Rosai. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. New York, Mosby, 2004;1330-31.
45. Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 1998; 159:1876-80.
46. Konety BR, Metro MJ, Melham MF, Salup RR. Diagnostic value of voided urine and bladder barbotage cytology in detecting transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Urol Int* 1999; 62: 26-30.
47. Brown FM. Urine cytology: It is still the gold standard for screening? *Urol. Clin. North Am* 2000; 27: 25-37.
48. Tsihlias J, Grossman HB. The utility of fibrin/ fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 39-46
49. Thomas L, Leyh H, Marberger M, Thomas L, Bombardieri E, Bassi P, Pagano F, Pansadoro V, Sternberg CN, Boccon-Gibod L, Ravery V, Le Guludec D, Meulemans A, Conort P, Ihsak L. Multicenter trial of the quantitative BTA-TRAK assay in the detection of bladder cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 472-77.
50. Grocela JA, McDougal WS. Utility of nuclear matrix protein (NMP22) in the detection of recurrent bladder cancer. *Urol. Clin. North Am* 2000; 27: 47-51.
51. Atsü N, Ekici S, Öge O, Ergen A, Haşçelik G, Özen H. False-positive results of the NMP22 test due to hematuria. *J Urol* 2002; 167: 555-58.
52. Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, Cheville JC, Sebo TJ, Ramakumar S, Stewart CS, Pankratz S, O'Kane DJ, Seelig SA, Lieber MM, Jenkins RB. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000; 164 (5): 1768-75.
53. Mian C, Lodde M, Haitel A, Egarter Vigl E, Marberger M, Pycha A. Comparison of two qualitative assays, the UBC-Rapid test and the BTA-Stat test, in the diagnosis of urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2000; 56 (2): 228-31.

54. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M. Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol* 1999; 161 (5): 1486-89.
55. [Heney NM](#), [Ahmed S](#), [Flanagan MJ](#), et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol*. 1983;130:1083-6.
56. [Kurth KH](#), [Denis L](#), [Bouffieux C](#), et al. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 ;31:1840-6.
57. [Nieder AM](#), [Brausi M](#), [Lamm D](#), et al. Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology*. 2005 Dec;66(6 Suppl 1):108-25.
58. Pasin E, Josephson D.Y, Mitra A.P, Cote R.J, Stein J.P Superficial Bladder Cancer: An Update on Etiology, Molecular Development, Classification, and Natural History *Rev Urol*. 2008;10 (1):31-43
59. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *J Cell Biochem* 1992;161:31-8.
60. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol*. 1995;153:1823-1826.
61. Millan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;163:73-78.
62. Flamm J, Havelec L. Factors affecting survival in primary superficial bladder cancer. *Eur Urol*. 1990;17:113-118.
63. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, et al. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 1993;150:60-64.
64. Samaratunga H, Makarov DV, and Epstein JI: Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of non-invasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002;60: 315–319
65. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, et al. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. *J Urol*. 1999 ;162:702-7.
66. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, et al. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from

- the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*. 1989; 142:284–8.
67. Solsona E, Iborra I, Dumont R, et al. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000 Sep;164(3 Pt 1):685-9.
  68. Fitzpatrick JM, West AB, Butler MR, et al. Superficial bladder tumors (stage pTa, grades 1 and 2): the importance of recurrence pattern following initial resection. *J Urol*. 1986;135:920-2.
  69. [Hisataki T](#), [Miyao N](#), [Masumori N](#), et al. Risk factors for multiple intravesical recurrences of superficial bladder cancer. [Urology](#). 2001;58:935-9.
  70. [Griffiths TR](#), [Charlton M](#), [Neal DE](#), [Powell PH](#). Treatment of carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin without maintenance. [Urol](#). 2002;167:2408-12.
  71. [Hanahan D](#), [Weinberg RA](#). The hallmarks of cancer. [Cell](#). 2000;100:57-70.
  72. Rotterud R, Nesland J, Berner A, Fossa S. Expression of the epidermal growth factor receptor family in normal and malignant urothelium. *BJU Int*. 2005; 95:1344–50.
  73. Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al: Epidermal growth factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet*. 1985; 1: 366–368.
  74. Messing EM: Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res*. 1990;50: 2530–2537.
  75. Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, et al: Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol*. 1994;101: 166–176.
  76. Lipponen P, and Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer*. 1994;69: 1120– 1125.
  77. Kassouf W, Black PC, Tuziak T et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. *J. Urol*. 2008; 179: 353–8.
  78. Mellon K, Wright C, Kelly P, et al: Long-term outcome related to epidermal growth factor receptor status in bladder cancer. *J Urol*. 1995 153: 919–925 .

79. Liukkonen T, Rajala P, Raitanen M, et al, for the Finnbladder Group: Prognostic value of MIB-1 score, p53, EGFr, mitotic index and papillary status in primary superficial (Stage pTa/T1) bladder cancer: a prospective comparative study. *Eur Urol*.1999; 36: 393–400.
80. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al: C-erbB-2 gene amplification: a molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res*. 1995;55: 2422–2430.
81. Mellon JK, Lunec J, Wright C, et al: C-erbB-2 in bladder cancer molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155: 321–326.
82. Knowles MA, and Williamson M: Mutation of H-ras is infrequent in bladder cancer: confirmation by single-strand conformation polymorphism analysis, designed restriction fragment length polymorphisms, and direct sequencing. *Cancer Res*.1993: 53: 133–139.
83. Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, et al. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science* 1997; 275:1132-1136.
84. Karam JA, Lotan Y, Karakiewicz PI, et al. Use of combined apoptosis biomarkers for prediction of bladder cancer recurrence and mortality after radical cystectomy. *Lancet Oncol* 2007; 8:128-136.
85. Billerey C, Chopin D, Aubriot-Lorton MH, et al. Frequent FGFR3 mutations in papillary noninvasive bladder (pTa) tumors. *Am J Pathol* 2001; 158:1955-1999.
86. van Rhijn BW, Lurkin I, Radvanyi F, et al. The fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutation is a strong indicator of superficial bladder cancer with low recurrence rate. *Cancer Res* 2001; 61:1265-1268.
87. Hernandez S, Lopez-Knowles E, Lloreta J, et al. Prospective study of FGFR3 mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24:3664-3671.
88. Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature* 2000; 408:307-310.
89. Malats N, Bustos A, Nascimento CM, *et al*. P53 as a prognostic marker for bladder cancer: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol* 2005; 6:678-686.
90. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 829-834.



91. Shariat SF, Weizer AZ, Green A, et al. Prognostic value of P53 nuclear accumulation and histopathologic features in T1 transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 2000; 56:735-740.
92. Lopez-Knowles E, Hernandez S, Kogevinas M, et al. The p53 pathway and outcome among patients with T1G3 bladder tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6029-6036.
93. [Xu HJ](#), [Cairns P](#), [Hu SX](#), et al. Loss of RB protein expression in primary bladder cancer correlates with loss of heterozygosity at the RB locus and tumor progression [Int J Cancer](#). 1993;53:781-784.
94. Shariat SF, Ashfaq R, Sagalowsky AI, et al. Correlation of cyclin D1 and E1 expression with bladder cancer presence, invasion, progression, and metastasis. *Hum Pathol* 2006; 37:1568-1576.
95. Shariat SF, Zlotta AR, Ashfaq R, et al. Cooperative effect of cell-cycle regulators expression on bladder cancer development and biologic aggressiveness. *Mod Pathol* 2007; 20:445-459.
96. Herr HW and Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. *BJU Int*. 2008 Nov;102(9 Pt B):1242-6.
97. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2008 Aug;54(2):303-14.
98. Grimm MO, Steinhoff C, Simon X et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study. *J Urol*. 2005; 174: 2134-37
99. Herr HW, Donat SM, Dalbagni G. Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*. 2005; 174: 433-37
100. Herr HW. Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to Bacillus-Calmette- Guerin therapy. *J Urol*. 2005; 174: 2134 37
101. Herr HW. The value of second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol*. 1999; 162: 74-76
102. Hendricksen K, Witjes JA. Current strategies for first and second line intravesical therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2007; 17:352–357.

103. Witjes JA, Hendricksen K. Intravesical pharmacotherapy for nonmuscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and longterm results. *Eur Urol* 2008; 53:45–52.
104. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage TaT1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004; 171:2186–2190.
105. Sylvester RJ. Intravesical chemotherapy in nonmuscle-invasive bladder cancer: what schedule and duration of treatment? *Eur Urol* 2007; 52:951–955.
106. Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19:241–247.
107. Oddens JR, van der Meijden AP, Sylvester R. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*. 2004 Sep;46(3):336-338
108. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 156:1934–1940.
109. Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder Cancer. *Curr Opin Oncol* 2005; 17:275–280.
110. Gwynn ES, Clark PE. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:277–283.
111. Fernandez-Gomez J, Solonsa E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guerin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008; 53:992–1002.
112. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette- Guerin versus Mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003; 169:90–95.
113. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2002; 168:1964–1979.

114. Hudson MA, Herr HW. Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1995; 153:564–572.
115. van der Meijden AP, Sylvester R, Oosterlinck W. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 2005; 48:363–371.
116. Jakse G. Intravesical instillation of BCG in carcinoma in situ of the urinary bladder. EORTC protocol 30861. EORTC-GU Group. *Prog Clin Biol Res* 1989; 310:187–192.
117. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:254–260.
118. Ratliff TL, Gillen D, Catolana WJ. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG mediated antitumor activity. *J Urol*. 1987;137:155-8.
119. Ratliff TL, Ritchey JK, Yuan JJ, et al. T-cell subset required for intravesical BCG immunotherapy for bladder cancer. *J Urol*. 1993;150:1018-23.
120. Lamm DL, Herr H, Jakse G, et al. Updated concepts and treatment of carcinoma in situ. *Urol Oncol*. 1998;4:130.
121. Metz VW, Marth D, Kraft R, et al. Analysis of early failures after intravesical installation therapy with BCG for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol*. 1995;75:180-4.
122. Lamm DL. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*. 1992;19:573-80.
123. Milan-Rodriguez F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*. 2000;163 (1):72-8.
124. Herr HW, Laudone VP; Badalament RA, et al. BCG therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1988;6:1450-5.
125. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al. Long term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6 week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol*. 1990;144:652-57.
126. Lamm DL, Blumenstein BA, Crismon JD, et al. Maintenance BCG immunotherapy for recurrent Ta, T1 and CIS TCC of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163:1124-9.
127. Durek C, Rusch-Gerdes S, Jocham D et al. Interference of modern antibacterials with bacillus Calmette-Guerin viability. *J Urol*. 1999;163:1959-62.

128. F. Saint, M. A. Le Frere Belda, R. Quintela et al., "Pretreatment p53 nuclear overexpression as a prognostic marker in superficial bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guérin (BCG)," *European Urology*, vol. 45, no. 4, pp. 475–482, 2004.
129. A. Lopez-Beltran, R. J. Luque, J. Alvarez-Kindelan et al., "Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1)," *European Urology*, vol. 45, no. 5, pp. 606–612, 2004.
130. E. Lee, I. Park, and C. Lee, "Prognostic markers of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for multiple, high-grade, stage T1 bladder cancers," *International Journal of Urology*, vol. 4, no. 6, pp. 552–556, 1997.
131. L. Lacombe, G. Dalbagni, Z. F. Zhang et al., "Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after Bacillus Calmette-Guerin therapy: correlation to clinical outcome," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 14, no. 10, pp. 2646–2652, 1996.
132. J. L. Moyano Calvo, M. De Miguel Rodríguez, J. M. Poyato Galán et al., "Flow cytometry, DNA ploidy, Ki-67 label and overexpression of p53 protein in 121 T1 superficial bladder cancer. Retrospective study. 2nd Part: prognostic value and utility in the selection of the treatment with prophylactic BCG," *Actas Urológicas Españolas*, vol. 25, no. 1, pp. 32–45, 2001.
133. E. Lee, I. Park, and C. Lee, "Prognostic markers of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for multiple, high-grade, stage T1 bladder cancers," *International Journal of Urology*, vol. 4, no. 6, pp. 552–556, 1997.
134. T. Leuret, V. Becette, J. M. Hervé et al. "Prognostic value of MIB-1 antibody labeling index to predict response to bacillus Calmette-Guerin therapy in a high-risk selected population of patients with stage T1 grade G3 bladder cancer," *European Urology*, vol. 37, no. 6, pp. 654–659, 2000.
135. P. Blanchet, S. Droupy, P. Eschwege et al., "Prospective evaluation of Ki-67 labeling in predicting the recurrence and progression of superficial bladder transitional cell carcinoma," *European Urology*, vol. 40, no. 2, pp. 169–175, 2001.
136. L. Cormio, I. Tolve, P. Annese et al., "Retinoblastoma protein expression predicts response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in patients with T1G3 bladder cancer," *Urologic Oncology*, vol. 28, no. 3, pp. 285–289, 2010.

137. A. Mantovani, G. Germano, F. Marchesi, M. Locatelli, and S. K. Biswas, "Cancer-promoting tumor-associated macrophages: new vistas and open questions," *European Journal of Immunology*, vol. 41, no. 9, pp. 2522–2525, 2011.
138. A. Janane, F. Hajji, T. O. Ismail et al., "Evaluation of HER2 protein overexpression in non-muscle invasive bladder cancer with emphasis on tumour grade and recurrence," *Actas Urologicas Espanolas*, vol. 35, no. 4, pp. 189–194, 2011.
139. Dalbagni G. The management of superficial bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:254–260.
140. Bochner BH, Herr HW, Reuter VE. Impact of separate versus en bloc pelvic lymph node dissection on the number of lymph nodes retrieved in cystectomy specimens. *J Urol* 2001; 166:2295–2296.
141. Stockle M, Alken P, Engelmann U, et al. Radical cystectomy – often too late? *Eur Urol* 2006; 50:1132–1138.
142. Toshiyuki I, Yoko M, Zenya N, et al. Nestin in gastrointestinal and other cancers: effects on cells and tumor angiogenesis. *World of Gastroenterol* 2011 January 28; 17(4):409-418.
143. Yang J, Bian W, Gao X, Chen L, Jing N. Nestin expression during mouse eye and lens development. *Mech Dev* 2000; 94: 287-291
144. Almazan G, Vela JM, Molina-Holgado E, Guazo C. Reevaluation of nestin as a marker of oligodendrocyte lineage cells. *Microsc Res Tech* 2001; 52: 753-765
145. Amoh Y, Li L, Yang M, Moossa AR, Katsuoka K, Penman S, Hoffman RM. Nascent blood vessels in the skin arise from nestin-expressing hair follicle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13291-13295
146. Lardon J, Rooman I, Bouwens L. Nestin expression in pancreatic stellate cells and angiogenic endothelial cells. *Histochem Cell Biol* 2002; 117: 535-540
147. Takano T, Rutka JT, Becker LE. Overexpression of nestin and vimentin in ependymal cells in hydrocephalus. *Acta Neuropathol* 1996; 92: 90-97
148. Eaker EY, Sallustio JE. The distribution of novel intermediate filament proteins defines sub populations of myenteric neurons in rat intestine. *Gastroenterology* 1994; 107: 666-674

149. Jimeno A, Feldmann G, Suarez-Gauthier A, Rasheed Z, et al. A direct pancreatic cancer xenograft model as a platform for cancer stem cell therapeutic development. *Mol Cancer Ther* 2009; 8: 310-314
150. Hansen S, Grabau DA, Rose C, Bak M, Sørensen FB. Angiogenesis in breast cancer: a comparative study of the observer variability of methods for determining microvessel density. *Lab Invest* 1998; 78: 1563-1573.
151. Gravdal K, Halvorsen OJ, Haukaas SA, Akslen LA. Proliferation of immature tumor vessels is a novel marker of clinical progression in prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 4708-4715.
152. Eaton CL, Colombel M, van der Pluijm G, Cecchini M, Wetterwald A, Lippitt J, Rehman I, Hamdy F, Thalman G. Evaluation of the frequency of putative prostate cancer stem cells in primary and metastatic prostate cancer. *Prostate* 2010; 70:875-882.
153. Kleeberger W, Bova GS, Nielsen ME, Herawi M, Chuang AY, Epstein JI, Berman DM. Roles for the stem cell associated intermediate filament Nestin in prostate cancer migration and metastasis. *Cancer Res* 2007; 67: 9199-9206.
154. Hiroo K, Shinsuke T, Aya I, et al. Osteocalcin-rich undifferentiated carcinoma of the urinary bladder: An immunohistochemical study. *Pathology – Research and Practice* 207 (2011) 722– 727.
155. Simone E, Arsene D, Cristina I, et al. Nestin and caveolin-1 in the diagnosis of GISTs. *Rom J Morphol Embryol* 2012, 53(1):41-46.
156. Tuna B, Yörükoğlu K, Tüzel E, Guray M, Mungan MU, Kırkalı Z. Expression of p53 and mdm2 and their significance in recurrence of superficial bladder cancer. *Pathol Res Pract*. 2003;199(5):323
157. Patrik Andius, Sonny L. Johansson, and Sten Holmäng. Prognostic Factors in Stage T1 Bladder Cancer: Tumor Pattern (Solid or Papillary) and Vascular Invasion More Important than Depth of Invasion *UROLOGY*. 2007; 70: 758–762.
158. Kang Su Cho, Ho Kyung Seo, Jae Young Joung, et al. Lymphovascular Invasion in Transurethral Resection Specimens as Predictor of Progression and Metastasis in Patients With Newly Diagnosed T1 Bladder Urothelial Cancer . *J Urol* 2009;182, 2625-2631.

159. [Herr HW](#), [Donat SM](#), [Dalbagni G](#). Can Restaging Transurethral Resection of T1 Bladder Cancer Select Patients for Immediate Cystectomy? *J Urol* 2007 177, 75-79.
160. [Dalbagni G](#), [Parekh DJ](#), [Ben-Porat L](#), et al. Prospective evaluation of p53 as a prognostic marker in T1 transitional cell carcinoma of the bladder [BJU Int.](#) 2007 ;99:281.
161. Dickinson AJ, Fox SB, Persad RA, et al; quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. *Br J Urol* 74: 762-766, 1994.
162. Jaeger TM, Weidner N, Chow K, et al; Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 154: 69-71, 1995.
163. Özer E, Mungan MU, Tuna B, Kazımoğlu H, Yörükoğlu K, Kırkalı Z, prognostic significance of angiogenesis and immunoreactivity of cathepsin D and type IV collagen in high grade stage T1 primary bladder cancer. *Urology* 1999;54(1): 50-55.
164. Ajili F, Kacem M, Tounsi H, Darouiche A, et al; Prognostic impact of angiogenesis in nonmuscle invasive bladder cancer as defined by microvessel density after immunohistochemical staining for CD34. *Ultrastructure Pathol.* 2012 Oct;36(5):336-42.
165. Kopparapu KP, Boorjian AS, Robinson DB, et al; expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 Is associated with Invasiveness of Bladder Cancer. *Anticancer Research* 33:2381-2390 (2013).
166. Sağol Ö, Yörükoğlu K, Sis B, Tuna B, Özer E, Güray M, Mungan MU, Kırkalı Z. Does angiogenesis predict recurrence in superficial transitional cell carcinoma of bladder. *Urology* 2001; 57:895-899.
167. Bentivegna A, Conconi D, Panzeri E, Sala E, Bovo G, Viganò P, Brunelli S, Bossi M, Tredici G, Strada G, Dalprà L. Biological heterogeneity of putative bladder cancer stem-like cell populations from human bladder transitional cell carcinoma samples. *Cancer Sci.* 2010 Feb;101(2):416-24. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01414.x. Epub 2009 Oct 27.
168. [Tanaka N](#), [Kikuchi E](#), [Matsumoto K](#), et al. Frequency of tumor recurrence: a strong predictor of stage progression in initially diagnosed nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol.* 2011;185:450-5.